FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 20

La Sprue non Tropicale

Conceptions modernes à propos de 5 observations

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 20 Février 1961

PAR

Jean DELMONT

Né le 18 Janvier 1933, à Bordeaux

Interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur POINSO	*Président*
	M. le Professeur ROUX	
	M. le Professeur Agrégé SARLES	
	M. le Professeur Agrégé GERARD	*Assesseurs*
	M. le Professeur Agrégé PAYAN	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1961 —

La Sprue non Tropicale

Conceptions modernes à propos de 5 observations

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

La Sprue non Tropicale

Conceptions modernes à propos de 5 observations

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 20 Février 1961

PAR

Jean DELMONT

Né le 18 Janvier 1933, à Bordeaux

Interne des Hôpitaux

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur POINSO	*Président*
	M. le Professeur ROUX	
	M. le Professeur Agrégé SARLES	
	M. le Professeur Agrégé GERARD	*Assesseurs*
	M. le Professeur Agrégé PAYAN	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1961 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN MATTEI

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	De VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	N...
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire

MM. ROUX
GREBUS

M. MERCIER J.

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI

MM. GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER

MM. GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.

MM. OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD
Médecine légale ..... M. GRAS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0058

A MA FEMME

Stable trésor, temple simple à Minerve,
Masse de calme et visible réserve,
Eau sourcilleuse, œil qui garde en toi
Tant de sommeil sous une voile de flamme,
O mon silence! édifice dans l'âme,
Et comble d'or aux mille tuiles, toit!

VALÉRY
(Le Cimetière marin)

ET A NOS TROIS ENFANTS

A MES PARENTS

ET A TOUS LES MIENS

A TODA MI FAMILIA CARAQUEÑA

A MES AMIS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur POINSO

Votre rencontre, au sortir de la classe de philosophie, a déterminé ma vocation médicale. Depuis lors, à l'équilibre bien méditerranéen que réalise en vous une imagination vive et un scepticisme raisonné, le souci d'une culture médicale encyclopédique et le goût de la clinique « à la française », s'est joint l'affection que vous voulez bien me témoigner pour que je me félicite du choix d'un si beau métier et d'un tel maître.

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites en présidant ce jury.

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur Agrégé SARLES

Rien de ma formation gastro-entérologique qui ne me vienne de vous.

Sans le soutien de vos encouragements et de vos connaissances techniques, ce travail eut été sans consistance.

Votre anti-conformisme, votre curiosité intellectuelle sans cesse en éveil, la solidité de votre formation scientifique me font apprécier le privilège que vous m'accordez en voulant bien me considérer comme votre élève.

A Monsieur le Professeur ROUX

Vous avez bien voulu m'accueillir dans votre institut des isotopes avec votre affabilité coutumière.

Merci d'avoir bien voulu prolonger des contacts si enrichissants pour moi par votre présence ici.

A Monsieur le Professeur Agrégé GERARD

Votre présence si active au cœur des problèmes de l'Internat et la préparation des concours me sont autant d'occasions heureuses d'apprécier les bienfaits de votre esprit clairvoyant et généreux.

A Monsieur le Professeur Agrégé PAYAN

Ce travail a été l'occasion de vérifier personnellement les qualités que chacun se plaît à vous reconnaître : simplicité d'accueil, rigueur de l'esprit et haute compétence.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur FIOLLE, *in memoriam*

Monsieur le Professeur MOIROUD

Monsieur le Professeur OLMER

Monsieur le Docteur COTTALORDA

dont j'ai eu l'honneur d'être l'externe.

Monsieur le Docteur ARNAUD

Monsieur le Docteur BONNET

Monsieur le Professeur MATTEI

Monsieur le Professeur POINSO

Monsieur le Professeur LAMY

dont j'ai eu l'honneur d'être l'interne.

A TOUS CEUX QUI M'ONT PREPARE AUX CONCOURS

le Docteur SOUTHEYRAND

le Docteur ROY

le Docteur SOULEYROL

le Docteur SEDAN

A Monsieur le Docteur CASANOVA

qui a la bonté de mettre au service de notre préparation aux concours sa vaste culture et sa vive intelligence.

A Monsieur le Docteur TARANGER

qui ne nous marchande ni son temps ni ses connaissances dans le cadre de l'institut des isotopes dont il s'occupe si activement.

A tous ceux dont l'aide me fut indispensable dans l'élaboration de cette thèse

le Docteur LIEUTAUD

Mademoiselle GREUSARD

Madame MELQUION

Madame AYME

Peu de chapitres de la pathologie digestive sont aussi confus que celui de la sprue idiopathique.

P. Gallus et P. Dustin
février 1960.

TABLE DES MATIÈRES

I. — Définition.

II. — Historique.

III. — Observations personnelles.

IV. — Etude clinique de la sprue non tropicale.

1) Conditions étiologiques.
2) Les signes cliniques.
3) Les signes radiologiques
4) Les signes biologiques.
5) Le syndrome endocrinien.
6) Les formes cliniques.

V. — Etude diagnostique et nosologique.

1) Diagnostic positif.
2) Diagnostic différentiel.
3) Diagnostic de l'étendue de la malabsorption.
4) Quelques problèmes nosologiques.

VI. — Etude anatomo-physio-pathogénique.

VII. — Etude thérapeutique.

1) Les moyens thérapeutiques.
2) Leurs indications.

VIII. — Conclusions.

IX. — Bibliographie.

DÉFINITION

La sprue non tropicale (ou nostras), encore appelée stéatorrhée idiopathique ou maladie cœliaque de l'adulte — pour nous limiter aux dénominations les plus courantes — est une entéropathie chronique de l'âge adulte dont l'individualité nosologique n'est plus contestée aujourd'hui. Elle se caractérise :

1) *Au point de vue clinique : par l'existence habituelle d'une diarrhée évoluant par poussées.* Celle-ci entraîne souvent, à plus ou moins long terme, un syndrome de dénutrition avec carences diverses et parfois un syndrome endocrinien répercussif sur lequel nous nous proposons d'insister.

2) *Au point de vue radiologique par les signes de ce qu'il est convenu d'appeler en France le « grêle fonctionnel ».*

3) *Sur le plan biologique par une déperdition fécale de métabolites divers :* lipides certes, mais aussi à des degrés variables : protides, glucides, vitamines, eau, électrolytes. Cette déperdition, qu'elle soit due à une mal absorption vraie ou qu'il s'y associe une hypersécrétion — nous en discuterons — est due à une perturbation du temps « pariétal » de l'absorption comme le révèlent des tests spécifiques (test à l'acide oléique, au D xylose, etc.). C'est ce que confirme :

4) *Sur le plan anatomique l'existence de lésions de la paroi du grêle* que peuvent mettre en évidence la biopsie jéjunale ou l'autopsie précoce.

5) *Sur le plan physiopathogénique,* si bien des problèmes demeurent encore sans réponse, l'existence d'un déficit enzymatique de la cellule épithéliale intestinale, d'origine peut-être congénitale, paraît être la meilleure hypothèse de travail.

6) *Enfin sur le plan thérapeutique,* l'efficacité souvent spectaculaire du régime sans gluten ne doit faire ni oublier qu'il est parfois inopérant ou incomplètement actif, ni négliger d'autres moyens thérapeutiques : vitaminothérapie, corticothérapie, antibiothérapie.

HISTORIQUE

Nous distinguerons, peut-être de manière un peu trop schématique car elles s'interpénètrent quelque peu, trois étapes dans l'évolution des idées :

I. - **Une étape d'indivisualisation clinique :**

Comme son nom l'indique, ce fut d'abord en opposition à la sprue tropicale que la maladie qui nous occupe a été peu à peu individualisée.

Quelques observations de « diarrhée graisseuse » survenant chez des sujets n'étant jamais allés « aux colonies » sont rapportées à partir de 1905 (par Richartz, par Van der Scheer..).

En 1915, Wood publie aux U.S.A. un important travail sur le sujet, mais c'est à T.H. Ess Thaysen de Copenhague que revient le mérite d'avoir magistralement brossé le tableau de la sprue non tropicale dans une série de travaux débutant en 1926.

En 1930, Roux rapporte le premier cas français.

Les principaux travaux radiologiques datent de cette période, nous renvoyons, pour leur étude historique, au chapitre de Radiologie.

II. - **Une étape d'études métaboliques :**

lui succède, atteignant son plein développement peu après la fin de la guerre. Bilans très complets (en particulier lipidique) et tests d'absorption de la vitamine A, hyperlipémie provoquée...

Parmi les travaux les plus importants de cette époque, il faut mentionner surtout :

— ceux de l'Ecole de Birmingham, en Angleterre (Frazer, Cooke) ;

— ceux d'Adlesberg (Mount Sinaï Hospital) et ceux de l'Ecole de Comfort et Wollaeger (Rochester) aux U.S.A. ;

— ceux de Frœlich.

Un bilan très complet des travaux et idées de cette époque a été fait à la séance extraordinaire annuelle de la Société

Belge de Gastro-entérologie (juin 1950). La thèse d'Astruc en donne également une bonne vue d'ensemble. C'est alors que débute

III. - **Une étape moderne :**

couvrant ces dix dernières années et pendant laquelle des progrès considérables ont été apportés, surtout dans trois secteurs :

— *Dans le domaine thérapeutique :* certes Spiez et Milanez avaient montré, dès 1943, l'action de l'acide folique. Mais la vitamine B_{12} devait se révéler encore plus efficace (Dubarry, 1950) et deux moyens thérapeutiques nouveaux sont découverts :

En 1951 : la corticothérapie par Adlesberg et col. ; puis Taylor et col. (1952).

En 1952 : le régime sans gluten par Mc Iver qui applique à la sprue la méthode de Dicke.

— *Dans le domaine des investigations métaboliques :* ce sont les méthodes isotopiques qui constitueront le principal progrès.

• L'Ecole de la Duke University (Baylin, Ruffin...) de Durham utilise sur une vaste échelle les tests d'absorptions des graisses marquées à l'iode 131 ;

• *Trioline* employée pour la première fois par Tanhauser et Stanley en 1949 ;

• Acide oléique mis au point en 1958 par Dufy et Turner ;

• Fink et Laslo utilisent le calcium marqué dans un cas de sprue en 1957 ;

• Gordon décrit en 1959 son test au subtosan marqué à propos des « hypoprotéinémies idiopathiques ». Schwartz et Jarnum l'appliquent à un cas de sprue la même année.

— *Dans le domaine anatomique, signalons :*

en 1954 : un travail de Paulley réhabilitant les études anatomiques (la rapidité des modifications *post mortem* les avait fait négliger depuis Thaysen).

1955 : Royer modifie le tube de Wood (sonde à biopsie gastrique sous aspiration) pour effectuer les premières biopsies duodénales.

1956 : Margot Shiner pratique pour la première fois des biopsies jéjunales.

1957 : Crosby et Kingler mettent au point la première sonde sans fil tracteur permettant une biopsie à n'importe quel niveau du grêle.

Signalons que le dernier Congrès International de Gastro-

entérologie (Leyden, avril 1960) a été le théâtre de nombreuses et importantes communications sur le sujet, montrant bien tout l'intérêt qu'il suscite aujourd'hui.

En conclusion, il ressort de ce bref historique — nous nous sommes limités à l'essentiel, car la bibliographie est énorme — que les travaux de ces dix dernières années ont complètement bouleversé nos conceptions sur la sprue non tropicale.

Sans doute, toutes ces découvertes récentes n'ont peut-être pas tout apporté des notions nouvelles qu'elles peuvent nous révéler, néanmoins le moment nous semble opportun d'essayer de dresser un premier bilan. C'est là le but de notre travail.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION 1. — *M^me^ Cic... Renée.*

Malade de 38 ans, commerçante, entre le 23-11-1959 avec le diagnostic d'anorexie psychogène, dans le Service de M. le Professeur Poinso où nous sommes interne.

Son interrogatoire nous apprend que le début de ses troubles remontent à 1954. Peu après un accouchement, elle présenta une diminution de l'appétit et un amaigrissement progressif. Rien n'attirait alors l'attention du côté de son intestin : certes ses selles n'étaient jamais moulées, mais elle n'avait pas, à proprement parler, de diarrhée.

A partir de 1956 surviennent des poussées diarrhéiques faites de quatre à cinq selles aqueuses par jour, sans phénomènes douloureux, si ce n'est un peu de tenesme. Ces « crises » s'accompagnent d'asthénie, d'anorexie, d'amaigrissement ; elles paraissent coïncider avec des tracas familiaux ; elles reviennent de loin en loin, alternant avec des périodes où la malade récupère appétit et poids, jusqu'en septembre 1959.

A cette date, et après un incident psycho-affectif assez sérieux, survient une rechute particulièrement sévère. La diarrhée hydrique, non douloureuse, est au second plan derrière une anorexie — avec même appréhension pour les repas — chute de poids (de 51 kg à 34 kg), nausées, vomissements, asthénie intense.

Le diagnostic d'anorexie psychogène paraît logique et la malade entre dans le Service, essentiellement en vue d'un isolement.

Certes, chez cette malade très amaigrie (34 kg), aux côtes saillant sous la peau, présentant une amyotrophie généralisée, l'examen révèle quelques signes inhabituels dans des tels cas :

— Une langue rouge et dépapillée, une « perlèche » à la commissure des lèvres (avec sensation de sécheresse un peu douloureuse de la cavité buccale) mais sans aphtes vraies.
— Un œdème prenant le godet au niveau des chevilles, contrastant avec une peau déshydratée, gardant le pli ; l'abdomen est un peu distendu, mais sans ascite.

Par place, cette peau paraît « écailleuse », un peu « kératosique », elle est nettement bronzée, surtout dans les zones découvertes.

— Une T.A. à 8-5 au Vaquez.
— Une hépatomégalie ferme mais non dure, lisse, débordant de trois bons travers de doigts sous les fausses côtes, à bord antérieur mousse.
— Un utérus hypoplasique (aménorrhée remontant au 5-9-1959).

Mais au demeurant, rien qui ne puisse être mis sur le compte d'un état de dénutrition avancée (avitaminoses, B et A en particulier, stéatose hépatique probable...).

Et d'ailleurs il semble que l'isolement remplisse très rapidement son office, puisque le 26-12-1959 elle ne vomit plus, le 15-12 elle a repris 5 kg et son appétit est bon.

Cependant, à partir de là, le poids reste stationnaire, malgré un appétit excellent, et peu à peu se fait jour dans notre esprit un doute quant à la réalité du diagnostic d'anorexie mentale.

Il naît des quelques constatations suivantes :

— L'inefficacité de l'isolement après un bon départ apparent.
— Le peu d'importance des « conflits » survenant sur un « sol » psycho-affectif relativement peu déséquilibré, en regard de l'importance de la dénutrition.
— L'appétit redevenu bon.

La survenue le 8-2-1960 des crises tétaniques typiques, confirme nos doutes et c'est alors que l'existence de la diarrhée va jeter un jour nouveau sur la maladie.

La malade nous apprend, en effet, que sa diarrhée est parfois d'allure « graisseuse » ; selles très abondantes, luisantes, très malodorantes. L'ensemble évoque alors nettement le diagnostic de Sprue non tropicale qui va être confirmé par les épreuves biologiques :

— Courbe glycémique *per os* plate : avant glucose, 0,74 %.
($\frac{1}{2}$ h après : 0,83 ; 1 h : 0,74 ; 2 h : 0,72 ; 2 h $\frac{1}{2}$: 0,64).
— Dosage des graisses dans les selles, excrétion quotidienne moyenne : sur 4 jours : 14 grammes par jour.

La radiologie confirmera également (voir chapitre spécial). Des nombreux examens de laboratoires pratiqués à ce stade nous ne rapporterons que ceux qui nous paraissent utiles :

— Kaliémie : 2,9 mEq.
— Protidémie : 50 g (39 % d'albumine et 34 % de globulines à l'éectrophorèse).
— Calcémie : 78 mg ; phosphorémie : 0,53 g.
— R.A. : 56 vol.
— Ph sanguin : 7,39.
— Cholestérol total : 0,70.
— Tubage duodénal avec dosages de ferments pancréatiques : activité lipasique maxima : 4 unités Bondi ; activité trypsinique maxim. : 4 unités Gautier.
— M.B. + 8.
— F.N. : normale (plusieurs séries de Vit. B_{12} I.M. avant l'hospitalisation, à titre de « reconstituant »).

Le 20-2-1960 : nous commençons un régime sans gluten qui nous paraît agir très rapidement ; en effet, le nombre des selles diminue dès le deuxième jour et le 26-2-1960 elles sont moulées (« comme elles ne l'ont plus été depuis une éternité » nous dit la malade).

Le 5-3-1960 : la malade part en maison de repos diététique pour un mois. Elle a pris 4 kg en douze jours. Son hépatomégalie a disparu. Seules, ses crises de tétanie persistent.

Au départ, nous extrayons d'un nouveau bilan biologique :

— un calcium à 0,80,
— une kaliémie à 4,9 mEq,
— et une protidémie remontée à 74 g par litre.

Le pH est à 7,38.

Nous revoyons notre malade à intervalles réguliers à la consultation de M. le Professeur agrégé Sarles. Dans le courant du moi de mai, nous pratiquons les épreuves isotopiques suivantes :

— Test d'absorption de la Trioléine marquée à l'I. 131.
— Index sanguin : 7,3 % (No $>$ 8, technique de la Duke University).
— Pourcentage de la radio-activité ingérée persistant dans les selles de 3 jours : 8 % (No $<$ 4 %).

Donc stéatorrhée indiscutable, mais nettement améliorée, nous semble-t-il, par rapport au chiffre de 14 g du mois de février 1960 :

— Test d'absorption de l'acide oléique marqué à l'I. 131.
— Index sanguin : *6,2* % (No $>$ 8).
— Pourcentage dans les selles : *34* %.

Donc test perturbé de façon très significative (No $<$ 7 %).

Test de Gordon (pratiqué par notre camarade NICOLINO à l'Institut des Isotopes du Professeur ROUX et du Docteur TARENGER) :

4,2 % de la P.V.P. injectée se retrouve dans les selles de quatre jours.

Donc, résultat nettement pathologique.

La malade refuse la biopsie jéjunale.

Nous la suivons régulièrement en consultation : sous réserve de suivre strictement son régime sans gluten et de prendre son calcium + calcamine, elle présente toutes les apparences d'une guérison totale et stable. Seuls, persistent des signes de la sphère endocrinienne sur lesquels nous nous proposons de revenir longuement plus loin.

OBSERVATION 2. — *M*me *Tex...*, 53 ans, secrétaire.

Est adressée au Professeur POINSO par le Docteur CEPI, de Toulon, avec le diagnostic de maladie de Crohn probable. Elle entre dans le Service le 27-5-1960.

Ce diagnostic paraît vraisemblable chez une malade qui présente une diarrhée chronique depuis trois ans, hydrique, faite de 5 à 15 selles par jour suivant le moment, et qui a été opérée trois fois entre temps :

— Appendicite aiguë (janvier 1958, à Toulon) ;
— Péritonite aiguë (le 28-9-1959, à Gap), opération sur laquelle nous n'avons aucun renseignement. Réintervention le mois suivant : « diverticule de Meckel du volume d'une première phalange du pouce, situé à 80 cm de l'angle iléo-cœcal, résection ». Pas d'examen anatomique.

Etat à l'entrée : douleurs dans la partie inférieure de l'abdomen avec maximum sous-ombilical. Amaigrissement de 4 kg pendant les cinq dernières semaines. Appétit conservé. Asthénie importante. Aucun antécédent notable (en particulier rien qui permette d'envisager une maladie cœliaque de l'enfance). Deux accouchements (un garçon en 1926, une fille en 1928).

A l'examen : malade pâle, subfébrile (38°), présentant un aspect de grande dénutrition et des troubles des phanères ; abdomen légèrement distendu, douloureux, surtout, dans la région péri-ombilicale, cicatrices médiane sous-ombilicale et dans la F.I.D. Léger œdème malléolaire. T.A. à 7 - 5. Foie, rate, reins, S.N. : rien à signaler.

Du bilan biologique à l'entrée, nous extrayons :

— Ionogramme normal ;
— Protidémie à 68 g ;
— Calcémie à 100 mg ;
— V.S., indice 90 ;
— F.N. : 4.080.000 G.R, 8.600 G.B. (formule normale), avec auto-agglutination intense des G.R.

On institue une réanimation intensive : sang frais, acides aminés et glucose hypertonique IV, régime hypercalorique, protéines.

Et on pratique alors des radiographies du tube digestif :

Le côlon est de calibre augmenté mais normal par ailleurs ; sous Ca-atropine, la valvule de Bohin se laisse forcer : les clichés en réplétion, et surtout après évacuation et injection d'air (Docteur SALAMON), montrent de très jolies images des dernières anses iléales — aspect strictement normal — rejetant le diagnostic d'iléite terminale.

Estomac : normal.

Grêle : images typiques de « grêle fonctionnel », faisant évoquer par leur intensité le diagnostic de sprue (cf. chapitre radiologique).

Nous poursuivons les recherches dans ce sens, bien que, cliniquement, seul le caractère pâle de la diarrhée soit concordant. L'hyperglycémie provoquée est

quasi plate (0,96 au départ ; 1,26 ; 1,21 ; 1,23) par voie orale, normale par voie veineuse. Les tests d'absorption des graisses marquées à l'I. 131 vont se révéler nettement perturbées :

— Trioléine : index sanguin, 7,6 %,
selles, 12,1 %.
— Acide oléique : index sanguin, 4,9 %,
selles, 30,7 %.

Le diagnostic de syndrome de mal absorption par atteinte de la muqueuse grêlique est donc certain. Nos recherches d'une étiologie resteront infructueuses :

— L'évolution sur trois ans, jointe à la notion de laparatomie, élimine une affection néoplasique, telle qu'un sarcome du grêle étendu.
— Aucun signe de maladie de Whipple : ni toux chronique, ni arthalgies, ni adénopathies...
— Plusieurs analyses de selles sur Lowenstein éliminent la tuberculose ; en juillet, néanmoins, on fait un traitement d'épreuve d'un mois (Streptomycine + I.N.H. à fortes doses), car une personne de l'entourage immédiat est décédée de tuberculose pulmonaire peu de temps avant son hospitalisation ; sans aucun effet.

Le diagnostic de stéatorrhée idiopathique paraît donc s'imposer par exclusion, il sera définitivement affirmé sur la vue de la biopsie jéjunale (aspect typique de la sprue non tropicale avec atrophie intense de la muqueuse [cf chapitre Anatomie]).

Mais, entre-temps, la situation s'est aggravée, elle n'a pas cessé de se détériorer au fil des mois.

En juin : exacerbation de la diarrhée (jusqu'à 15 selles par jour, aqueuses).

Augmentation très importante des œdèmes. (La protidémie, qui s'était relevée sous l'effet du traitement de 68 à 73 g, retombe à 63 g).

Test de Gordon : *2,15* % (Docteurs Tarenger et Nicolino).

Il nous est impossible, à partir de ce moment-là, de pratiquer les dosages de stéatorrhée car la malade est devenue grabataire.

La diarrhée est très améliorée après trois jours d'oléandomycine-tétralactyl. Mais elle reprendra par la suite. La Néomycine à fortes doses (12 g), alternée avec le Ganidan, aura le même effet favorable mais passager.

La cortisone, qui est employée comme traitement de son insuffisance surrénale de manière continue, n'a aucun effet sur la fréquence de la diarrhée.

Le régime sans gluten est institué le 1er juillet, mais au début il semble qu'il n'ait pas été sans reproche (nous reviendrons sur la difficulté — insuffisamment soulignée — d'assurer un régime sans gluten effectif).

Aucun effet en juillet, août et septembre de ce régime et surtout état de choc chronique particulièrement alarmant début septembre, en relation avec son insuffisance hypophyso-surrénale (cf. chapitre spécial). Le 15 septembre, le décès nous semble imminent, mais sous l'effet de l'hémisuccinate de cortisone IV à fortes doses (plus de 100 mg par jour), la malade récupère progressivement et, fin septembre, elle présente un état relativement satisfaisant.

Elle a repris goût à la vie et collabore à son régime effectivement suivi. Nous entreprenons une suralimentation intensive par voie orale, à laquelle la malade se prête de bonne grâce, et cette malade, grabataire depuis de longs mois, envisage un lever prochain. La diarrhée a diminué : la courbe des exonérations quotidiennes montre qu'elle oscille entre 2 et 4 selles.

Le 29-9-1960 : apparition d'un subictère conjonctival, les urines sont foncées (présence des sels et pigments biliaires).

Le 4-10-1960 : ictère franc,
urines bière brune,
selles complètement achromiques,
accentuation des œdèmes devenant considérables.

Nous pensons à une hépatite d'innoculation. Le laboratoire confirmera l'atteinte hépatique et en révèlera le caractère grave :

Mac Legan : 160 unités Vernes ;

Transaminase sérique : 280 unités (G.P.T.).

Nos moyens thérapeutiques sont limités chez cette malade gorgée d'œdèmes et ne présentant plus alors de veines utilisables, et elle décède le 19-10-1960.

L'autopsie précoce confirmera le diagnostic en tout point.

Conclusion : Sprue non tropicale, diagnostiquée grâce aux épreuves isotopiques et à la biopsie jéjunale, ayant évolué d'un seul tenant en trois ans et demi, entraînant un syndrome grave de dénutrition irréversible avec insuffisance hypophysaire secondaire, et décès dans le Service (vérification nécropsique).

OBSERVATION 3. — *M. Com...*

69 ans, employé de bureau à la retraite, vient consulter M. le Professeur Poinso, à son cabinet, en juin 1957, pour une diarrhée chronique.

Celle-ci a débuté en 1913, époque où le malade fut soigné pour une « entérocolite aiguë » ; diarrhée très intense (jusqu'à 37 selles en un jour) régressant par le traitement (charbon, benzonaphtol) mais ne disparaissant pas complètement.

En juin 1914, mobilisé, le malade part au Maroc avec les troupes coloniales ; il y contracte le paludisme et présente une rechute sérieuse de sa diarrhée durant trois mois, faisant porter le diagnostic de dysenterie amibienne, bien que les amibes n'aient jamais été découvertes dans ses selles.

Depuis lors, le malade présente en permanence des selles stéatorrhéiques typiques : pâteuses, jamais moulées, mastic, abondantes, exonération en trois fois par jour avec, de loin en loin, une petite « crise » faite de 5 à 6 selles par jour, plus liquides.

En 1950, crise aiguë encore : avec diarrhée profuse, amaigrissement de 24 kg en quelques mois. M. le Professeur Poinso demande une série d'examens qui montrent, entr'autres faits, de très nombreux globules de graisses neutres dans les selles et l'absence de tout parasite et de toute autre flore pathogène. Il existait une anémie dont nous n'avons pu retrouver les chiffres.

Le diagnostic porté chez ce malade qui n'a jamais présenté le moindre phénomène douloureux, et à l'examen entièrement négatif, est celui de *Sprue nostras*, et le traitement prescrit : foldine et autres vitamines, extraits hépatiques, vitamines B_{12} I.M., régime hypolipidique, l'améliore notablement. Ses selles sont mieux moulées mais toujours claires.

Au début de l'année 1960, M. le Professeur Poinso confie M. Com... à M. le Professeur agrégé Sarles, qui confirme le diagnostic. En effet, les examens pratiqués chez ce malade montrent :

— Graisses fécales (le 9-2-1960), excrétion quotidienne moyenne sur selles de trois jours : 31,20 g.
— Rapports graisses/poids total : 0,407.

Le malade est hospitalisé le 11 avril 1960.

Il présente une à deux selles pâteuses, couleur mastic, par jour (avec cependant recherche positive du stercobilinogène fécal). Aucune douleur. Un état de dénutrition important.

L'examen ne révèle rien en dehors d'une mélanodermie des zones découvertes et d'un ventre un peu ballonné.

Dans les antécédents, nous relevons une F.T. de l'enfance, une sinusite, un ictère « nu » en 1922, disparu en huit jours, et non étiqueté, une artérite de M.I. actuellement muette, une hypertension artérielle aujourd'hui disparue.

— Graisses fécales : excrétion quotidienne moyenne : 34,40 g.
— Tubage duodénal et dosage des ferments pancréatiques.
— Après sécrétine I.V. : lipase max. 12 unités Bondi.
bicarbonates max. 35 mEq (technique de DREILLING).

Le bilan radiologique est concordant (cf. chapitre Radiologie).

Hyperglycémie orale : normale.

Le malade est mis au régime sans gluten qui l'améliore rapidement (1 à 2 selles par jour, mais toujours pâteuses) ; reprise de poids de 2 kg.

Nous le reconvoquons au mois de mai pour un bilan isotopique et interrompons, pour ce faire, le régime sans gluten :
— Test à la trioléine : 55 % dans les selles,
index sanguin : 1,8 %.
— Test à l'acide oléique : 18 % dans les selles,
index sanguin : 4,8 %.

Le test de Gordon, par nous pratiqué, se révèle à la limite supérieure de la normale : 1,52 % pour une protidémie, à ce moment à 65 g (Alb. : 38 %).

Le test à l'acide oléique — toujours beaucoup plus parlant d'après notre expérience personnelle — est ici moins pathologique car il a été pratiqué le premier, alors que la réintroduction du gluten n'avait pas encore aggravé nettement la stéatorrhée.

En effet, la prise de 10 g de farine de froment par jour déclenche une aggravation immédiate de la diarrhée chez notre malade, comme chez Mme Cic... (quoique chez cette dernière avec un certain retard, parfois une semaine après). C'est le « definitive test » de FRAZER.

Mais si notre malade est incontestablement amélioré sur le plan clinique (poids stabilisé : 1 à 2 selles par jour), il ne l'est que peu sur le blan biologique : 27 g de graisses dans les selles le 23-5-1960 [34,40 g au départ du régime]. Cette stéatorrhée résiduelle résiste à tous les traitements antibiotiques).

Nous pratiquerons une biopsie jéjunale début septembre. Elle confirmera le diagnostic en montrant une atrophie de moyenne importance.

Conclusion : Sprue non tropicale certaine sur le plan clinique, biologique et anatomique. Améliorée de façon nette mais incomplète par le régime sans gluten.

On trouvera certains faits cliniques et biologiques qui n'ont pas été rapportés ici, au chapitre : Syndrome endocrinien.

OBSERVATION 4. — *Mme Bla...* (veuve *Ba...*), 73 ans, cantinière.

Fut hospitalisée le 18-4-1950 dans le Service du Professeur POINSO, par le Docteur RISS, pour anémie et diarrhée. Début en 1948 : 5 à 6 selles par jour. Depuis 6 mois, anorexie. Amaigrissement de 35 kg en 1 an. Œdèmes des membres inférieures intermittents. La diarrhée : 5 à 6 exonérations fécales liquides, avec brûlures à l'anus, d'aspect parfois « graisseux », aux dires de la malade.

Examen : Souffle « anémique ». Langue dépapillée, abrasée, douloureuse, sèche. Abdomen distendu, gargouillant sous la palpation, clapotage. S.N. : normal. T.A. : 13/7.

Biologie : F.N. : G.R. 1.340.000, G.B. 1.800. V.G. : 1,20. Donc anémie hyperchrome sévère. Tubage gastrique : A.L. : 0, totale : 0,70 ; après histamine, A.L.: 0 ; totale : 1,4. Myélogramme : moelle riche et mégaloblastique (Docteur BONDIL). Groupe sanguin B. Cholestérol : 1,6 g. Analyse des selles : nombreux cristaux d'acide gras ; quelques globules de graisses neutres.

Le 5-5-1950 : G.R. : 2.520.000. V.G. : 1,29.

Traitement institué : extrait hépatique, vitamine B_{12} (20 piqûres à 100 γ), foldine, vitamine C.

La malade sort le 17-6-1950, très améliorée. Revient en mars 1951 : opérée d'urgence pour hernie crurale étranglée (Dr Gamel). Bonnes suites opératoires.

Deuxième hospitalisation en novembre 1953, car aggravation depuis 3 mois : amaigrissement, perte de l'appétit, sensation de brûlure de la bouche et du pharynx, selles molles par intermittences mais pas de diarrhée.

Examen : Malade très pâle. Langue dépapillée sur les bords, piquetée rouge.

Tubage gastrique : A.L. : 0,6 ; A.T. : 1,4, avant histamine. Après histamine · échantillon 1 : A.L. : 1,5 - A.T. : 2,5 ; échantillon 2 : A.L. : 1,4 - A.T. : 2.

F.N. (18-11-1953) : G.R. : 2.700.000 - G.B. : 6.600. V.G. : 1,11 %. Mégaloblastose médullaire intense.

Sort le 8-12-1953, très améliorée au point de vue fonctionnel mais pas complètement reglobulisée. L'amélioration va persister jusqu'à la fin 1956.

Troisième hospitalisation en février 1957 pour un mois. Amaigrissement : 8 kg en deux mois. Asthénie, anorexie. — F.N. : G.R. : 2.830.000 - G.B. : 5.800.

Chimisme gastrique : Avant histamine : A.L., 0,7 - A.T., 1,1. — 15 après 1,16 ; 1,5 ; — 30 après 1,25 ; 2,25 ; — 60 après 0,5 ; 1,25.

Radiographie : l'estomac est hypotonique, mais ne présente pas d'altérations morphologiques. Aérocolie intense. — *Grêle :* images de floculation de la baryte ; images de dispersion ; Scattering effect. Côlon atteint en moins de trois heures.

Nous reconvoquons la malade à la consultation le 7-1-1961 :

La diarrhée a totalement disparu et elle se plaint d'une gêne occasionnée par une récidive de sa hernie inguinale gauche. Bien qu'elle estime aller très bien, nous la persuadons d'entrer dans le Service pour complément d'examen :

Elle est asthénique, a peu d'appétit.

L'examen clinique montre une malade maigre, apyrétique, un peu déshydratée, avec un certain degré de pâleur et une sensibilité de la fosse illiaque gauche au niveau d'un abdomen légèrement distendu.

T.A. : 14/8.

Chez cette malade, en rémission clinique manifeste, les investigations biologiques vont montrer :

— l'absence de stéatorrhée actuelle : 1,65 g % (moyenne quotidienne sur trois jours) ;

— l'existence d'un test de Gordon à la limite supérieure de la normale : 1,5 % ;

— mais surtout, comme il est classique, la persistance d'une malabsorption de la vitamine B_{12}.

Test de Shilling :

Pourcentage de la radioactivité ingérée retrouvée :
— dans les urines de 24 h : 1,9 %.
— dans les selles de 72 h : 67 %.

Après 48 heures de facteur intrinsèque, le taux resta à 2,3 %.

F.N. : 3.100.000 G.R. - 4.800 G.B. ; H.B. : 60 % ; kaliémie : 4,6 mEq ; protidémie : 70 g ; cholestérol : 1,55 g ; calcémie : 97 mg.

Nous pratiquons une *biopsie jéjunale,* qui révèle des images absolument typiques de Sprue non tropicale (cf. les clichés du chapitre anatomique).

Nous renvoyons la malade chez elle en lui conseillant un régime sans gluten pour éviter le retour de poussées ultérieures.

Conclusion : Sprue non tropicale avec anémie hyperchrome et mégaloblastique, actuellement en rémission clinique, mais authentifiée par un test de Shilling et la biopsie jéjunale. Guérison apparente des poussées par vitaminothérapie simple.

OBSERVATION 5. — *M^me^ Vin...*, née *Test... Lucie*, 67 ans.

Adressée au Professeur Poinso, le 19 décembre 1955, par son médecin le Docteur Nalin, de Forcalquier, pour anémie et diarrhée.

Début de la maladie en 1951 par une diarrhée, à l'origine peu gênante mais qui n'a cessé d'aller en s'aggravant. Les selles, d'abord simplement non moulées et un peu pâles, ont vu leur fréquence croître de plus en plus, et devenir plus liquide, plus décolorées, plus malodorantes.

En février 1955, un épisode aigu survient sur ce font chronique, coïncidant avec un abcès dentaire. Mais cette poussée aiguë va revêtir un aspect qui se renouvellera à plusieurs reprises d'une façon tellement stéréotypée, que nous nous sentons autorisé à les décrire ensemble.

Dates des poussées aiguës et des hospitalisations : Avril 1955, hospitalisation à Manosque. Septembre 1955 : idem. Décembre 1955 : hospitalisation dans le Service du Professeur Poinso (40 jours). Octobre 1957 : hospitalisation à Manosque. Décembre 1957 : Service du Professeur Poinso (2 mois 1/2). Août 1958 : Service du Professeur Poinso (1 mois).

Sur le plan clinique, nous relevons : Outre la diarrhée d'allure stéatorrhéique et rebelle à tous les traitements habituels (15 à 20 selles par jour) : une anorexie et une asthénie intenses ; — des coliques assez intenses avec ténesme ; — des pensanteurs gastriques ; — un amaigrissement, des œdèmes des membres inférieurs ; — un ventre très météorisé ; — un syndrome anémique sévère : éblouissements, bourdonnements d'oreilles, pâleur des téguments et muqueuses ; — un syndrome hémorragique : hémorragie dentaire ayant duré 15 jours après l'avulsion ; des hémorragies intestinales, des épitaxis et même des hémoptysies.

Sur le plan radiologique : interprétation du grêle du 13-1-1958 : Jéjunum proximal normal, puis tous les clichés suivants montrent une hypertonie du grêle. Aspect d'intestin de Poulet (cf. cliché 5). Scattering effect discret. Légères images de dilution. Stase iléale considérable (le cœcum n'est pas atteint dix heures après) mais l'iléon terminal ne présente aucun aspect anormal.

Côlon (21-1-1958) : Dolico-côlon léger, mais pas d'augmentation de calibre. Reflux dans le grêle : l'iléon visualisé, 60 cm au minimum, est morphologiquement normal.

Sur la plan biologique : Les caractères de son anémie ne sont pas univoques. Intense (G.R. à 1.000.150 en août 1958), elle est hypochrome et normocytaire, mais à deux reprises anémie hyperchrome : citons par exemple la F.N. du 26 juin 1958 : G.R. : 2.000.000 - G.B. : 4.000. Valeur globulaire : 1,50. Mégalocytose et anisocytose). Nous relevons également une courbe de Price Jones le 10 janvier 1958 (D^r^ Bondil) : courbe étalée à sommet à 8 μ. Le myélogramme n'a jamais révélé de mégaloblastose. Amylasémie : 125 unités. Lipases duodénales (activité lipasique maxima) avant sécrétine 11,5 unités Bondi. Après sécrétine : 35 unités Bondi. Dosage des graisses fécales : 21 grammes par jour (excrétion moyenne sur 4 jours). Dernier dosage : 9 g par jour.

Sur le plan thérapeutique : A chaque hospitalisation dans le Service de notre Maître le Professeur Poinso, la malade a reçu comme traitement : des transfusions de sang frais, — de la foldine, — des extraits hépatiques, — de la vitamine B_{12}. Ce traitement a eu une efficacité indiscutable puisque la malade est toujours sortie avec un taux normal de G.R., mais sa diarrhée a toujours persisté.

Conclusion : Sprue non tropicale avec anémie et syndrome hémorragique évoluant par poussées.

Actuellement, cette malade va bien et refuse l'hospitalisation que nous lui proposons pour bilan biologique — en particulier isotopique — et pour pratiquer une biopsie jéjunale. L'éloignement de son lieu de résidence nous empêche de pratiquer ces examens sans hospitalisation.

ÉTUDE CLINIQUE
DE LA SPRUE NON TROPICALE

1. - Conditions étiologiques

Sexe. — Prédominance chez la femme : 69,3 % des 124 cas de Green et Wollaeger.

Elle se retrouve dans la plupart des grandes statistiques : 94 cas d'Adlesberg et col. ; 43 cas de French et Cooke...

Age. — Si les extrêmes vont de 12 à 69 ans, l'âge moyen de la première consultation est un peu supérieur à 40 ans dans la statistique de Green et Wollaeger.

Race. — Tous les auteurs américains soulignent le fait indiscutable que la maladie frappe quasi exclusivement l'homme blanc de souche européenne.

Antécédents de la maladie cœliaque dans l'enfance. — Nous ne retrouvons chez aucun de nos malades d'épisodes pathologiques évoquant une maladie cœliaque. Leur fréquence est diversement appréciée suivant les auteurs. Nous reverrons cette question à propos des problèmes nosologiques.

Fréquence dans le cadre de la morbidité générale. — Nous n'avons retrouvé aucune statistique utilisable. Bien que n'en tirant aucune conclusion, notons que nous retrouvons 11,7 % de sprue non tropicale sur 38 cas de stéatorrhées « chimiques » découvertes dans le Service de notre Maître, le Professeur Poinso (Laboratoire du Professeur Agrégé Sarles), sur une période de deux ans (au deuxième rang derrière les stéatorrhées d'origine pancréatique).

La sprue non tropicale, maladie peu fréquente, n'est certainement pas aussi rare qu'on le croit communément, du moin sen France.

Cas familiaux. — Leur incidence est trop importante pour pouvoir être attribuée au hasard.

Cooke et col. ont observé une famille dans laquelle la maladie frappait 3 générations.

De nombreux cas de jumeaux ont été rapportés.

Davidson et col. ont découvert 5 cas de stéatorrhée idiopathique dans la même famille.

2. - Les signes cliniques de la sprue non tropicale

Nous ferons une étude analytique aussi complète que possible des signes cliniques rencontrés dans la sprue non tropicale, mais on se rappellera que celle-ci est une affection polymorphe et que si l'on peut voir des malades présentant une pathologie excessivement riche (associant à leur diarrhée graisseuse un syndrome anémique, tétanique, polycarentiel, voire endocrinien et neurologique), à l'opposé il existe des sprues non tropicales oligo ou même asymptomatiques dont le diagnostic ne repose alors que sur les épreuves biologiques : c'est dire tout l'intérêt de celles-ci.

La sprue non tropicale est une maladie qui évolue habituellement par poussées et tous les signes cliniques peuvent disparaître en période de rémission. Nous grouperons les signes en 6 syndromes (le syndrome endocrinien étant décrit à part).

I. — LE SYNDROME INTESTINAL

Il est fait de la diarrhée graisseuse (ou mieux de la « selle stéatorrhéique ») et de signes gastro-intestinaux peu spécifiques, car le nombre des exonérations peut n'être pas augmenté.

1° La diarrhée graisseuse :

• Les selles sont caractérisées par :

Leur abondance : exonération pouvant atteindre 2 kg par jour.
Leur consistance : selles pâteuses, non moulées, s'étalant « en bouse ».
Leur couleur : peu chromatique, c'est la classique « diarrhée pâle ». Parfois même, elles sont mastic.
Leur odeur : quelquefois « aigrelette », le plus souvent particulièrement fétide.
La présence de graisses : qui leur donne un aspect luisant vernissé.
Leur aspect « mousseux », spumeux.

• Mais tous ces signes sont rarement au complet et l'un d'entre eux doit suffire à donner l'éveil.

• Une seule exonération par jour peut revêtir tous les aspects de la selle stéatorrhéique.

• A l'inverse, une stéatorrhée peut être découverte alors qu'il existe une diarrhée banale ou hydrique (le nombre des selles varie de 1 à plus de 20 par jour dans nos observations).

• On peut trouver une stéatorrhée « chimique » dans des selles parfaitement normales en apparence (Black).

2° **Signes fonctionnels gastro-intestinaux :**

Ils sont assez banaux :

Le plus souvent légers, ils s'exacerbent au moment des crises, créant alors par leur groupement et leur association à la diarrhée graisseuse « un climat » assez évocateur :

- baisse de l'appétit : l'anorexie complète n'est pas rare ; à l'opposé, un de nos malades (obs. 3) est véritablement « boulimique ».
- flatulences post-prandiales.
- endolorissement abdominal à maximum péri-ombilical.
- nausées, vomissements.
- irritation anale (lorsque la diarrhée est intense).

3° **L'examen** montre peu de chose au niveau de l'abdomen :

- un ventre distendu, tympanique, parfois clapotant, traduit la présence d'une stase grélique importante.
- parfois un gros foie de stéatose.

II. — L'ATTEINTE DE L'ÉTAT GÉNÉRAL SYNDROME DE DÉNUTRITION

Très variable.

Mais au fil des mois ou des années finit le plus souvent par apparaître un état de dénutrition et de déshydratation, car il est malheureusement encore exceptionnel de porter le diagnostic de sprue avant ce stade.

L'asthénie est souvent intense, pouvant aller jusqu'à l'adynamie (l'hypokaliémie nous paraît y jouer un grand rôle).

L'amaigrissement : la courbe de poids est un des éléments les plus fidèles pour apprécier l'évolutivité de l'affection.

Souvent intense et rapide.

La récupération peut être complète et aussi rapide pendant les rémissions.

A l'examen, fonte de toutes les réserves graisseuses, amyotrophie, peau sèche, gardant le pli.

La T.A. est souvent basse (maxima souvent entre 7 et 10).

— des signes cliniques de carence alimentaire sévères ne sont pas rares au cours de poussées graves :

— œdèmes de carences (quelques cas d'anasarque ont été signalés).

— gros foie stéatosique (*).

— nous en rapprocherons les troubles des mouvements de l'eau et en particulier la polyurie nocturne qui est signalée comme un signe très fréquent par Green et Wallaeger (elle paraît traduire une absorption ralentie de l'eau qui s'étale donc sur tout le nycthémère).

III. - LES SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX DE CARENCES VITAMINIQUES

— Stomatite : elle évoluerait en 3 stades :

— placards érythémateux,
— glossite exfoliatrice,
— aphtes (qui ont donné son nom à la maladie) ;

en fait, elle n'atteint jamais ici l'intensité qu'elle revêt habituellement dans la sprue tropicale.

— Perlèche, ragades péribuccales, dermites hyperkératosiques, traduisent des carences vitaminiques B, A, E et peut-être en acides gras indispensables.

— Mélanodermie : elle nous semble particulièrement fréquente. Elle revêt un aspect « pellagroïde » : prédominant au niveau des parties découvertes, gris sale, sans taches muqueuses, sans hyperpigmentation des cicatrices ou de zones normalement pigmentées. Dubarry signale l'existence d'un intervalle de peau non pigmentée à la racine des cheveux.

Nous en rapprocheron sdeux éventualités :

- *La cécité nocturne* (avitaminose A).
- *Un syndrome hémorragique* par avitaminose K. Des purpuras ; des syndromes hémorragiques les plus divers ont été rapportés (cf. notre obs. 5).

IV. — LE SYNDROME ANÉMIQUE

— Ici encore moins fréquent que dans la sprue tropicale et surtout ne revêtant que beaucoup plus rarement l'aspect mégaloblastique.

(*) Il n'est pas impossible qu'un facteur bactérien joue un rôle dans sa genèse, à côté de la carence protéique.

Mais nous opposerons aux différents travaux cités par Caroli (Georgy ; Popper et col., etc.) ceux de Girdwood qui a montré tout récemment que la flore ne consommait pas de méthiomine (Leyden, avril 60).

— La fréquence est diversement appréciée : quasi constante pour Cooke, elle manque dans 40 % de la statistique de Green et Wollaeger ; nous ne l'avons retrouvée que dans 2 cas sur 5.
— Morphologiquement, elle est le plus souvent macrocytaire et hyperchrome mais assez rarement mégaloblastique. Parfois normochrome ou bien même hypochrome et microcytaire. Tout ceci s'explique car
— Plusieurs facteurs peuvent être incriminés, isolément ou concurremment :
  — carence d'absorption de la vitamine B_{12},
  — carence d'absorption de l'acide folique,
  — carence d'absorption de l'acide ascorbique,
  — carence d'absorption du fer,
  — syndrome hémorragique.
— Les épreuves hématologiques modernes, permettant de faire la part de chacun d'eux, de plus en plus couramment pratiquées, nous autorisent à faire sortir ces notions du chapitre de la physiopathologie. Nous les envisagerons au chapitre de la Biologie.

Nous remarquerons que nos 3 malades sans anémie avaient reçu des injections de vitamine B_{12} à titre de « reconstituant ». Cette pratique, malheureusement assez répandue, explique peut-être une modification actuelle du visage classique de la sprue non tropicale. Nous rappellerons que Glass a retrouvé de la vitamine B_{12} marquée au niveau du foie plus d'un an après son administration et que les anémies parabirmériennes gastroprives surviennent le plus souvent 4 à 5 ans après l'opération.

V. - LE SYNDROME OSSEUX

Douleurs osseuses, images de raréfaction du tissu osseux à la radio sont parfois rencontrées.

Ici encore, plusieurs facteurs sont à incriminer.

Ostéomalacie : mal absorption et fuite calcique (Fink et Laslo l'ont démontré grâce au Ca radioactif).

Ostéoporose : Cookes insiste sur le peu de spécificité des épreuves de perfusion calciques pour la démontrer et a pratiqué des biopsies osseuses démonstratives.

Facteur parathyroïdien : plus rare.

Mais hyper et hypoparathyroïdisme quelquefois rapportés seront envisagés au chapitre d'Endocrinologie.

Nous en rapprocherons :

— L'hippocratisme digital : assez fréquent.
— Et surtout *la tétanie*.

L'hypocalcémie joue certainement le principal rôle à son origine. Nous avons retrouvé dans un cas l'effet masquant de l'hypokaliémie, aujourd'hui bien classique.

VI. — LE SYNDROME NEUROLOGIQUE

Si de simples accroparesthésies, très fréquentes, peuvent être expliquées par l'hypocalcémie,

Il existe parfois des signes neurologiques objectifs.

L'hypokaliémie, parfois incriminée, nous paraît d'action douteuse.

Les carences vitaminiques B (en particulier B_{12}) sont plus plausibles car ces manifestations revêtent les aspects divers de syndrome neuro-anémique (sclérose combinée de la moelle, etc.).

Signalons cependant que des cas ont été rapportés en l'absence d'anémie (Picard).

3. - Les signes radiologiques

Si Radl et Fallen en 1932 sont les premiers à signaler les altérations radiologiques du grêle dans la S.N.T., c'est à Snell que l'on doit les premiers travaux précis en ce domaine. Ludin, Kuhlmann, Deucher et Hotz complètent sa description, puis Kantor (signe du moulage), Golden (« deficiency pattern ») apportent une contribution importante.

Les travaux ultérieurs ne font que confirmer ces descriptions initiales et trois ouvrages récents, pourvus d'une iconographie et d'une bibliographie importantes, donnent une vue hexaustive de la question (Porcher et col., Cherigier et col., Golden).

Disons d'emblée que les signes radiologiques de la S.N.T. ne sont pas spécifiques et qu'on les retrouve non seulement dans la S.T. et la maladie de Gee mais encore dans de nombreuses circonstances (avitaminose B, allergie du grêle, hypoprotéinémie...) réalisant ce qu'il est convenu d'appeler en France le grêle fonctionnel (*). Néanmoins, replacés dans un contexte clinique et biologique, ils ont une haute valeur évocatrice.

I. - ÉTUDE ANALYTIQUE DES SIGNES RADIOLOGIQUES LES PLUS COMMUNÉMENT RENCONTRÉS

1° Dysperistaltisme :

— Transit souvent accéléré au niveau du jéjunum (obs. 3) ;

— Stase iléale : quasi-constante ;

— Porcher insiste sur l'accélération de la tête avec retard de la queue du transit : dispersion du contraste.

— Stase jéjunale : rarement signalée, les transits du 31 octobre 1950 et du 4 juin 1960 montrent chez notre malade 2 une telle stase : l'index baryté est toujours dans le jéjunum proximal 4 heures après ingestion. Cette stase jéjunale disparaîtra sur les transits ultérieurs.

(*) Le terme de « Disordered motor function » (proposé par les Anglo-Saxons à la place de celui de « Deficiency pattern », à juste titre jugé inadéquat) n'est pas pleinement satisfaisant non plus car les troubles ne sont pas exclusivement moteurs.

FIGURE 1. — Mme Cic... (obs. 1) :

Stase gastrique ; aérojéjunie et aérocolie ; fragmentation de la baryte ; « scattering effect ».

2° **Troubles du relief muqueux (*) :**

— L'œdème entraîne des signes allant du simple épaississement des plis jusqu'à l'image « en piles d'assiettes » (cf. cliché 4) ;

— Disparition complète du relief muqueux : aspect « iléal » du jéjunum. Signe du moulage de KANTOR : « aspect d'un tube dans lequel on aurait coulé de la cire molle, ensuite refroidie » (cliché 2) ;

— Images de spicules des bords (notre observation 1).

3° **Dystonie :**

— Soit hypotonie :
anses dilatées, que GLAUNER compare à des anses coliques en réplétion ;
aspect de pseudo-diverticules, parfois énormes ;

— Soit hypertonie :
fragmentation de l'index baryté (cf. cliché 1).
images d'intestin spasmé filiforme : « intestin de poulet » (cf. cliché 3).

— Soit mélange des deux, c'est le cas le plus fréquent :
— alternances d'images de dilatations segmentaires séparées par des zones spasmodiques étroites : c'est l'image « en saucisse », en « chapelet » ;
— images en « arête de poisson » de FRŒLICH (zone en couche mince, avec modification des plis, prenant un aspect d'arête cernée par deux dilatations atoniques) en amont et en aval).

4° **Hypertonie de la muscularis mucosæ :**

— L'image physiologique de « chambre de digestion » (petite quantité de baryte retenue entre deux plis de KERKRING par la contraction de la muscularis mucosæ à leur base) devient anormale par sa persistance. Suivant l'importance de la quantité de baryte retenue, on parle d'image en chute de neige (petites taches fines suspendues) ou de « scattering effect » (nodules plus volumineux).

— Ces images n'ont rien à voir avec les aspects de dilution de la baryte avec lesquelles elles sont encore trop souvent confondues.

5° **Les anomalies liquidiennes et gazeuses :** sont fréquentes.

Aéroïléie et aérojéjunie,

Images de dilution de la baryte, floculation de la baryte donnant des « images nuageuses » (cf. cliché 2).

(*) Ces signes sont mieux visualisés lorsqu'on utilise un baryte non floculable. (FRAZER.)

FIGURE 2 — M... Tex... (obs. 2).

Signe du moulage de Kantor ; images de dilution de la baryte (floculation dans un liquide de stase) : aérojéjunie, aéro-iléie et aérocolie intenses

Niveaux hydroaériques (obs. 2),
traduisent un trouble de la sécrétion et de la résorption des liquides ou de gaz intestinaux (cf. la belle observation d'Auguste et col.).

6° **Les troubles associés :**

Estomac. — Stase gastrique, retard d'évacuation (obs. 2 : estomac en réplétion 4 heures après ingestion au cours du transit du grêle du 1er août 1960) : excès d'entérogastrone dus aux lipides attardés dans le grêle ?

Voies biliaires. — Il nous semble que l'on n'a pas assez insisté sur la dilatation atonique des voies biliaires qui nous est apparue comme particulièrement fréquente (obs. 2 et 3). Elle a été vérifiée à l'autopsie dans notre observation 2.

Elle frappe de façon homogène l'ensemble de l'arbre biliaire extra-hépatique : cholécyste, canal cystique, cholédoque. Sans aucun obstacle sous-jacent (ni pancréatique, ni oddien).

Si nous nous permettons d'y insister, c'est que de tels faits pourraient en imposer pour une pancréatite chronique chez des malades dénutris, stéatorrhéiques et aux taux lipasiques souvent bas (nous y reviendrons).

Colon.

— aérocolie intense très fréquente ;

— mégacôlon véritable ou purement fonctionnel, total ou plus souvent partiel (sigmoïdien surtout). Nous ne ferons que rappeler pour mémoire *les signes osseux* (ostéomalacie, ostéoporose).

7° **Les complications :** très rares.

Cherigier et col. signalent pourtant des observations avec occlusion et perforation.

II. - ÉTUDE SYNTHÉTIQUE : RÉPARTITION TOPOGRAPHIQUE ET CHRONOLOGIQUE DES SIGNES RADIOLOGIQUES ; VALEUR PRONOSTIQUE

— En accord avec ce que nous apprendra la physiopathologie, tous les auteurs signalent la prédominance de troubles dans la partie moyenne et basse du grêle.

— C'est là qu'il faut chercher les signes au début où les signes résiduels en période de guérison apparente (notons cependant que dans ces périodes le transit baryté peut être strictement normal).

FIGURE 3. — Mme Vin... (obs. 5) :

Image typique d'intestin de poulet se retrouvant tout le long du grêle.

— Si l'on peut schématiquement décrire deux périodes radiologiques comme le fait Astruc, entre autres, dans sa thèse :

l'une de début où l'on trouve des signes d'hypermotilité et d'hypertonicité,

l'autre, plus avancée, où ce sont les signes d'atonie et de stase qui sont découverts.

Le plus souvent, cette distinction nous a paru un peu artificielle car hypertonie et atonie se mêlent volontiers à tous les stades.

— Néanmoins, les signes qui seraient caractéristiques de la deuxième période nous paraissent de mauvais pronostic. Notre malade Cic... (obs. 1), quoique venue 5 ans après le début de la maladie, présentait des signes d'hypertonie pure et elle réagit rapidement à la thérapeutique tandis que notre observation 2, où prédominaient les signes d'atonie, ne répondit pas au régime sans gluten.

III. - SUPPORT PHYSIOPATHOLOGIQUE DES SIGNES RADIOLOGIQUES

Sans vouloir empiéter sur le chapitre de physiopathologie, nous voudrions apporter quelques rapprochements qui ont peut-être valeur explicative :

— Ressemblance de ce « grêle fonctionnel » avec celui de l'avitaminose B. Les vitamines B_1 B_2 étaient les plus communément incriminées mais des travaux récents ont mis l'accent sur l'acide panthoténique.

— Ressemblance avec les images du « grêle allergique » (cf. en particulier la Thèse de notre camarade A. Gautier).

— Ressemblance avec le grêle du nouveau-né (Brailsford) qui nous fait évoquer l' « immaturité » du grêle invoquée par Van de Kamer à propos de la réactivité au gluten.

— Ressemblance avec le grêle de l'hypoprotéinémie (nous y reviendrons longuement dans un chapitre spécial).

— Rapprochement fait par Frœlich avec les anomalies de la musculeuse (dépôts pigmentaires brunâtres attribués à l'avitaminose E) et des plexus nerveux intramuraux : les deux sont inconstantes.

— Enfin, il ne nous paraît pas impossible de faire appel à l'hypokaliémie pour expliquer certains phénomènes parétiques.

A titre d'illustration, nous allons terminer ce chapitre radiologique par quelques exemples personnels.

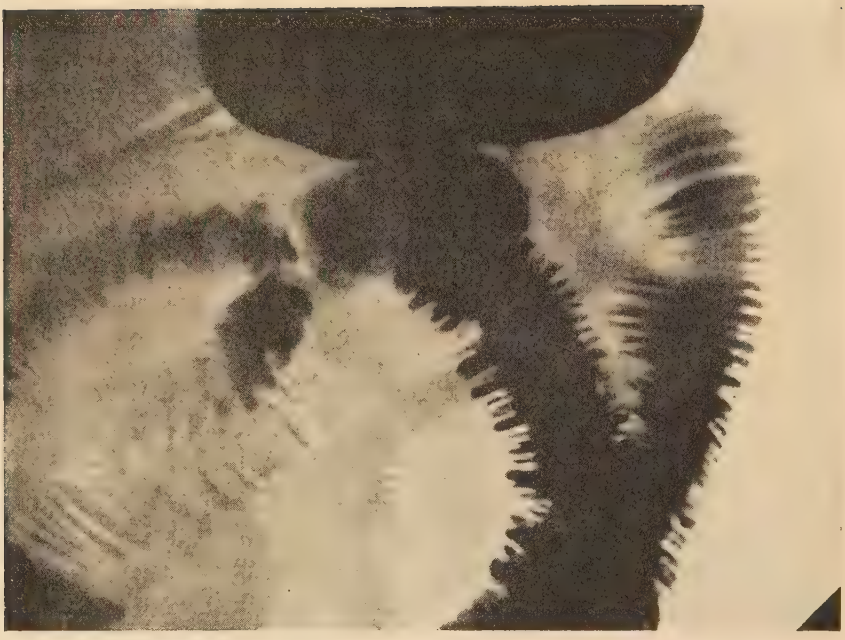


FIGURE 4

Image typique de jéjunum en « pile d'assiettes ».

M. Gag... Diarrhée au long cours. Stéatorrhée à 8 g par jour. (Observation non rapportée car le décès rapide ne nous a pas permis d'effectuer toutes les épreuves métaboliques et l'autopsie fut refusée par la famille.)

IV. - DESCRIPTION DE TROIS PROTOCOLES RADIOLOGIQUES

OBSERVATION 1. — *M*me *Cic...*

Estomac normal à plusieurs reprises.

Grêle : Transit accéléré au niveau du jéjunum ; aspect hyperspasmodique, fragmentation de la baryte, scattering effect (*cf.* cliché 1).

Côlon (11-12-1959) : Augmentation du volume du côlon prédominant au niveau du sigmoïde : « dolichosigmoïde ». Reflux dans la dernière anse iléale qui paraît œdématiée (gros plis transversaux), prenant par place des aspects « spiculaires ».

Voies biliaires : normales.

OBSERVATION 2. — *M*me *Tex...*

Estomac normal.

Clichés de l'abdomen sans préparation : à plusieurs reprises, aéro-iléie importante et aérojéjunie, et mêmes niveaux liquides dans le grêle.

Plusieurs transits du grêle ont été pratiqués : ils ont toujours révélé des images de grêle « fonctionnel » sévère :

— fragmentation de la baryte au niveau du jéjunum,
— scattering effect et images en chutes de neige,
— signe du moulage de Kantor,
— retard considérable du transit, tant au niveau du jéjunum que de l'iléon,
— dilution de la baryte dans les anses iléales gorgées de liquide de stase.

Vésicule : volumineuse, atone, ne se vidant que très incomplètement au repas de Boyden.

Côlon : augmentation de calibre importante et uniformément répartie.

OBSERVATION 3. — *M. Com...*

Estomac normal.

Grêle : transit anormalement rapide au niveau du jéjunum (le premier cliché, trop tardif, une heure après l'ingestion, montre que l'index baryté a dépassé largement les premières anses jéjunales).

Stase iléale : le cæcum n'est atteint qu'à la 8e heure.

Fragmentation de la baryte.

Aéro-iléie et jéjunie discrète.

Côlon : normal, en dehors d'une importante boucle dolicho et méga-sigmoïdienne.

Cholangiographie IV (Dr Guien) : « Calibre légèrement supérieur à la normale de la voie biliaire principale mais sans altération morphologique (notamment de l'extrémité inférieure du cholédoque).

« Canal cystique dilaté.

« Vésicule biliaire volumineuse, hypotonique, à évacuation lente. »

4. - Les signes biologiques

Ils doivent être envisagés à un double point de vue :

Statique : nous entendons par là les dosages d'une substance donnée dans le milieu intérieur ou dans les déjections.

Dynamique[e]*:* il s'agit de dosages semblables mais n'intervenant qu'après modification active de ce milieu intérieur (apport de corps divers physiologiques ou non) réalisant des épreuves métaboliques (ou tests de tolérance).

Nous ferons ici encore une étude analytique aussi complète que possible en envisageant les métabolismes les uns après les autres. Elle sera également critique, essayant de juger la fidélité des différents examens. Car nombre d'entre eux font double emploi et ils sont de valeur inégale. Une brève étude synthétique nous servira de conclusion.

I. — BILAN BIOLOGIQUE DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

Il traduit un défaut d'absorption des lipides par la barrière intestinale.

A) Etude statique :

Dans le sang :

- La lipidémie est basse.
- Le cholestérol total également (souvent au-dessous du gramme).
- Pour Frœlich, le taux des phospholipides est toujours diminué, alors que celui des triglycériques est assez variable.

Dans les selles : existence d'une stéatorrhée :

Le taux quotidien de graisses fécales est augmenté ; comment l'objectiver ?

- L'examen de selles au microscope permet souvent d'y rencontrer des gouttelettes de graisses ou de cristaux d'acides gras et de savons. Mais de l'avis de tous, cet examen ne saurait prétendre prouver l'existence d'une stéatorrhée.

• L'examen après colorations spécifiques des graisses : la réaction au bleu de Nyl de Goiffon étant la plus employée.

Des confrontations avec les méthodes chimiques (Demolle et col. ; Pollak et Pontes), il ressort que c'est un bon test de dépistage : moins de 5 % de fausses réponses négatives.

Mais trop imprécis (54,9 % de fausses réponses positives sur les 152 malades des auteurs brésiliens).

Le dosage chimique des graisses fécales :

reste donc indispensable car seul rigoureux, c'est le dosage de référence (pour juger par exemple de la valeur des épreuves isotopiques).

Nous renvoyons les lecteurs aux travaux de notre Maître, le Professeur Agrégé Sarles, et à la thèse de son élève (M^me^ Nicolas-Goux J.) pour l'étude critique des différentes méthodes et leur technique.

• La collecte de selles doit porter sur un minimum de 3 jours.
• Chiffres normaux :

— excrétion moyenne quotidienne : inférieure à 5 g. Ce taux, variable suivant la méthode employée, est valable pour la méthode appliquée chez nos malades (mise au point par le Professeur Sarles) et contrôlée par de très nombreux témoins.

De nombreux auteurs, utilisant la technique de Van de Kamer, fixent la limite supérieure à 6 g. Pour Frazer, elle est de 5 g.

— Pourcentage des graisses par rapport au poids total des fèces : 20 % au plus chez l'adulte.
— Est-il intéressant de séparer les graisses neutres des graisses dédoublées pour essayer de caractériser le niveau de production de la stéatorrhée ? Cette distinction, trop souvent en défaut, ne mérite plus d'être pratiquée.
— La chromatographie des acides gras sur colonne d'acide silicique n'est pas d'usage courant (cf. Physiopathologie).

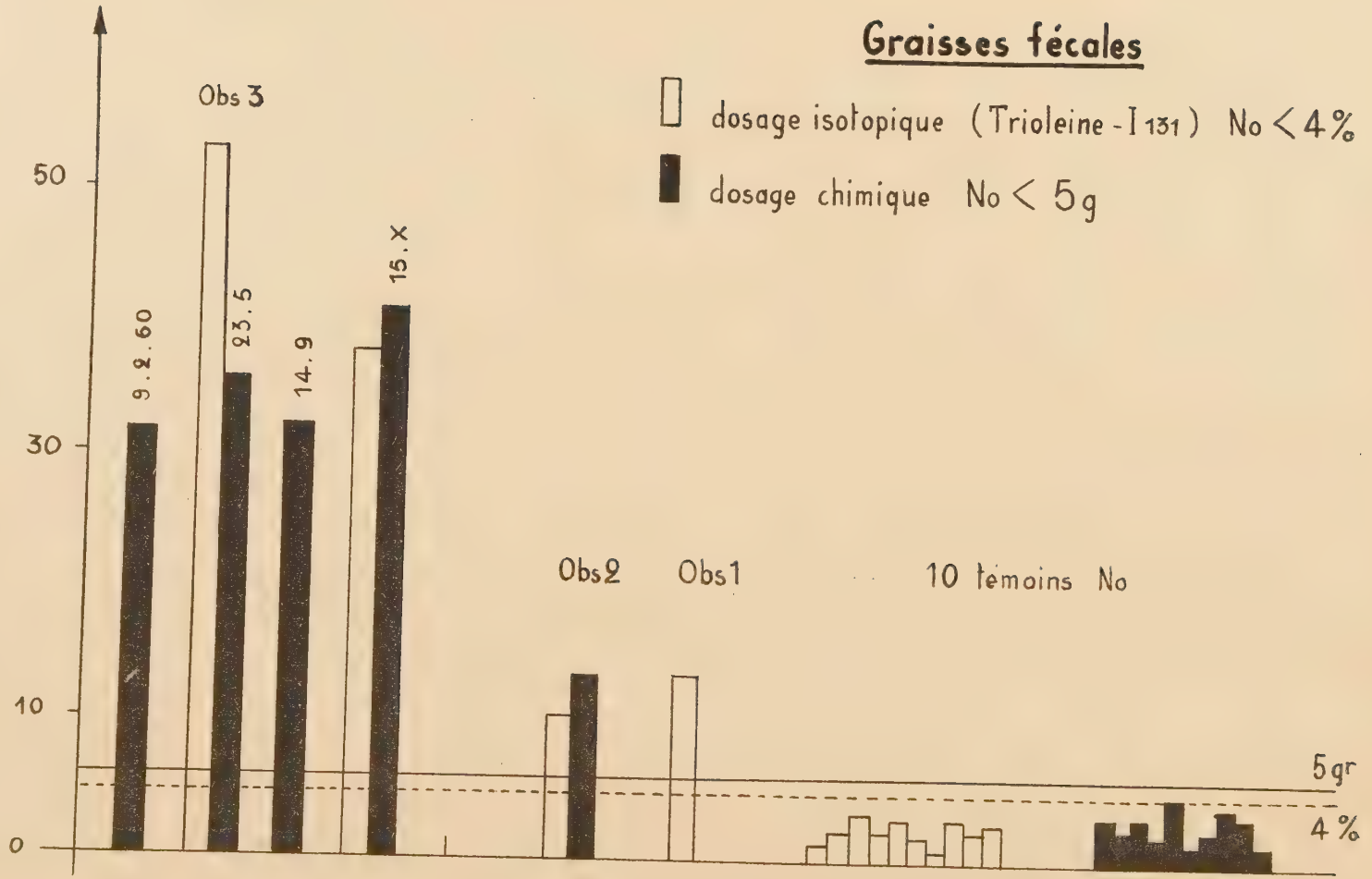
B) **Étude dynamique :**

Les méthodes sont très nombreuses :

1) *Les bilans lipidiques.*

Consistent à étudier les variations des graisses fécales en fonction des quantités de graisses ingérées.

Théoriquement plus précise que la méthode statique


Graisses fécales
dosage isotopique (Trioleine - I 131) No < 4%
dosage chimique No < 5g
50
30
10
0
Obs 3
9.2.60
23.5
14.9
15.X
Obs 2
Obs 1
10 témoins No
5gr
4%

ci-dessus décrite, elle permet l'établissement d'un coefficient d'absorption (simple ou corrigé comme celui de Deuel).

En fait, la relation linéaire graisses ingérées - graisses excrétées qu'elle suppose n'a pas été retrouvée par les travaux de Trémolière ou de Sarles. Si elle paraît exister au départ, très rapidement elle devient en plateau (parfois même prend l'aspect d'une courbe en cloche !) et ne remonte que pour des chiffres très importants (zone non physiologique d'intolérance aux graisses).

Il est donc inutile de peser les ingestats à condition de vérifier que les lipides ne dépassent pas 100 g par jour (Frazer fait justement remarquer que ces malades évitent d'ailleurs d'eux-mêmes une telle ingestion exagérée).

2) *L'hyperlipidémie provoquée.*

Plate ou très retardée.

Mais les lipidémies toutes les heures (Frœlich) sont des dosages nécessitant beaucoup de sang, longs et difficiles.

Leur remplacement par la numération des chylomicrons (Frazer) ou des mesures de turbidité (Turner) perd en précision ce qu'il gagne en simplification.

3) *Test d'absorption d'huiles iodées.*

Méthode radiologique de Pansdorf (1927) employant :
— 50 cm^3 d'huile iodée (type lipiodol).
— Sujet normal : disparition dans les 4 heures du tractus digestif.
— Stéatorrhée : persistance 7 heures après.

Le test au lipiodol de Trémolière (1932) est du même type.

Dosage de l'iode urinaire après ingestion de lipiodol (Lelong et col.). Ce test a été surtout employé dans la maladie fibro-kystique du pancréas.

4) *L'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée.*

Montre une courbe plate. Elle mérite d'être classée dans ce groupe de test, bien qu'elle ait été appliquée avec des solutions alcooliques (Barnes et col.) qui ont révélé un déficit d'absorption moindre mais néanmoins réel (montrant bien que la mal-absorption n'est pas uniquement lipidique).

Vachon et Bissart ne parlent d'une courbe plate que si la dénivellation est inférieure à 100 U.I. C'est certainement un bon test, mais un peu complexe au point de vue dosage et pas absolument rigoureux (voir l'étude de Fierst et col. étudiant la corrélation : épreuve à la vitamine A - trioléine marquée et surtout les discussions de French, d'Ann Arbor et de Sandweiss qui la suivent).

5) *Epreuve de Warter :* transit lipido-baryté bien connu en France (*).

De conception élégante sur le plan théorique, en pratique, elle est peu satisfaisante, ne serait-ce que par le fait qu'elle n'analyse qu'une unique selle (alors qu'une collecte minima de 3 jours est exigé pour la méthode chimique).

6) *Test d'absorption des graisses marquées.*

Après avoir saturé la thyroïde du malade, on lui fait ingérer de la trioléine ou de l'acide oléique marqué à l'I. 131, et on mesure le pourcentage de la radio-activité ingérée que l'on retrouve dans le sang 4 h, 5 h et 6 h après et dans les selles des trois jours suivants.

En cas de stéatorrhée,

Il existe une relation inverse entre ces deux mesures :

— Courbe plate dans le sang ;

— Radio-activité anormalement élevée dans les selles :

- Supérieure à 4 % pour la trioléine,
- Supérieure à 7 % pour l'acide oléique.

Il existe de nombreuses variations de détails dans la conduite de ces tests, en particulier pour l'établissement des courbes sanguines. Nous nous sommes ralliés à la méthode de la Duke University (Durham) : on établit un index sanguin (> 8) en calculant le pourcentage de radio-activité du sang total ramené à la masse sanguine du malade et établi en faisant la moyenne de 3 échantillons (4e, 5 et 6e heure).

Nous avons pratiqué une centaine d'examens d'absorption de graisses marquées à l'I. 131 en un an. Nous résumerons notre expérience, qui concorde avec celle des auteurs qui ont utilisé ces méthodes à une plus grande échelle que nous : Ecole de Durham, plus de 1.000 examens ; French d'Ann Arbor ; Sandweiss ; Beres, etc.

Bonne concordance (mais non absolue cependant) entre les chiffres dans les selles et le dosage chimique ; citons les chiffres de French et Pollard : 94 % d'exactitude dans le rejet d'une stéatorrhée, 80 % dans celui de son affirmation.

Concordance moyenne entre les chiffres sanguins et les dosages chimiques ; et ceci que l'on dose la radio-activité totale ou la radio-activité liée aux lipides seulement (comme de nombreux auteurs et pour des raisons que nous ne pouvons

---

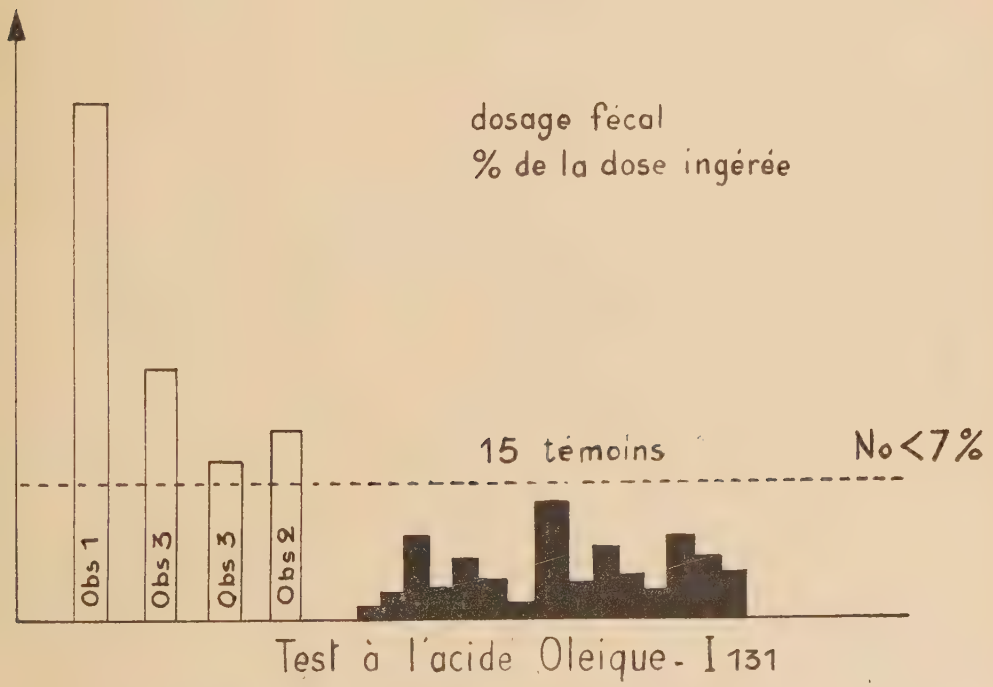
(*) Le malade ingère une émulsion d'huile d'olive, de sulfate de baryum et de sels biliaires (dans un rapport donné) qui peut être suivie radiologiquement. Un dosage des graisses et du sulfate de baryum dans une partie aliquote de la selle correspondante permet d'établir un rapport d'absorption par comparaison aux proportions de l'ingestat.

développer ici, nous ne pratiquons plus le dosage de L.B.I. suivant la technique de Paul Beres).

Il faut donc conclure que les dosages sanguins ne sont utiles que par leur rapidité et leur emploi possible dans des cas où la séparation des selles et des urines est difficile et qu'ils n'ont alors qu'une valeur d'orientation.

Que le test à la trioléine, très élégant et d'exécution facile, n'a cependant en aucune manière rendu caduque le dosage chimique des graisses fécales.

Plus grande « sensibilité » du test de l'acide oléique qui, lui, demeure d'un intérêt capital, car il apporte plus que le dosage chimique en prouvant le niveau pariétal de la mal-absorption (puisque son absorption ne nécessite pas la présence des ferments digestifs).



II. — BILAN BIOLOGIQUE DU MÉTABOLISME DES PROTIDES

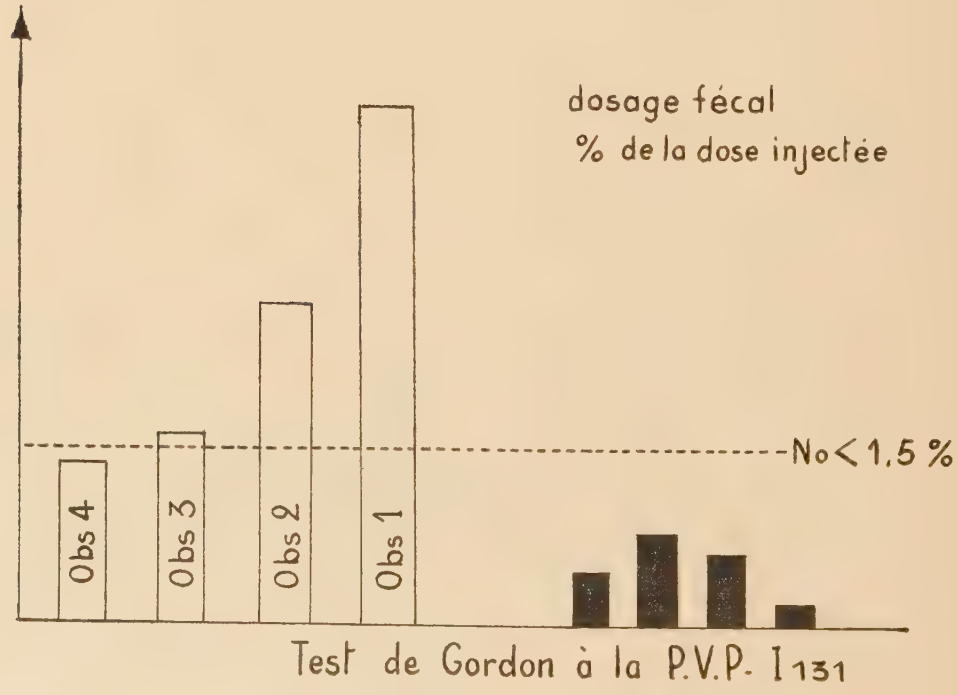
A) Étude statique :

Dans le sang : la protidémie est souvent basse (la chute portant principalement sur les albumines mais parfois aussi sur les gamma-globulines).

Dans les selles : une créatorrhée (ou azotorrhée) augmentée (> 3 g) est découverte par GREEN et WOLLAEGER dans 57,5 % de leurs cas.

B) Étude dynamique :

1° Courbe d'hyperaminoacidémie : avant et après ingestion d'une quantité donnée d'aliment protéique (caséine, gélatine, épreuve de WEST), on pratique des dosages d'acides aminés (chromatographie sur papier). Cette technique, montrant ici une courbe plate s'il y a malabsorption protéique, est en fait peu employée.



2° Tests d'absorption de protéines marquées : si les albumines ont été utilisées, leur emploi est, en fait, contestable car la solidité de la liaison avec l'halogène est trop faible. L'emploi d'acides aminés du type méthionine au soufre radioactif (S 35) est beaucoup plus satisfaisant. Il a montré des courbes sanguines plates.

3° Test de Gordon : il consiste à injecter de la polyvinylpyrolidone (ou PVP) marquée à l'I. 131, par voie veineuse (5 à 25 microcuries) et à collecter les selles de 4 jours pour voir s'il y a eu un passage du produit du sang vers la lumière intestinale. La PVP étant supposée se comporter comme une protéine étant donné son emploi dans le traitement du choc (solution macromoléculaire, type subtosan).

Chez le sujet normal, la PVP marquée des selles ne dépasse jamais 1,5 % de la dose injectée. Nous avons retrouvé des résultats fortement perturbés à la suite de Schwartz et Jarnum (voir tableau ci-contre).

4° Test de Weijers et Kámer : l'ingestion de gliadine (extrait alcoolique du gluten) entraîne une élévation anormalement haute du taux sanguin de la glutamine (supérieure à 40 %). Ce test est absolument spécifique pour les auteurs hollandais.

III. — BILAN BIOLOGIQUE DU MÉTABOLISME DES GLUCIDES

La glycémie n'est pas perturbée, aussi faut-il s'adresser aux épreuves dynamiques pour déceler leur éventuelle malabsorption.

1° L'hyperglycémie par voie orale : classiquement plate et contrastant avec une courbe normale lorsque l'apport de sucre est fait par voie veineuse.

En fait, de nombreux facteurs entrent en jeu dans cette épreuve et Gardner, entre autres, a fait une critique sérieuse de cette méthode (très souvent plate chez des sujets normaux témoins et parfois normale dans des cas authentiques de sprue).

Que dire alors de l'opinion de certains auteurs qui rejettent du cadre de la sprue certains cas de stéatorrhée uniquement sur la vue d'une épreuve normale d'hyperglycémie orale !

2° Le test d'absorption du D xylose : beaucoup plus valable. L'ingestion de 25 g de D xylose est suivie d'une xylosurie de 6,14 g ± 0,70.

Dans la sprue, la xylosurie est fortement abaissée.

Seul le caractère onéreux d'une telle épreuve limite son emploi.

3° La recherche d'une saccharosurie : l'Ecole de Porto-Rico a montré qu'il existait fréquemment une saccharosurie dans la sprue, traduisant un déficit en invertase de la muqueuse intestinale.

IV. — METABOLISME DES VITAMINES

A) **Etude statique :**

Si le taux de nombreuses vitamines dans le sang a été étudié dans le cadre de la sprue (cyanocobalémie, ascorbémie, alpha-tocophéralémie...), montrant leur abaissement, en fait ils ne sont pas de pratique courante.

Seul le dosage de la carotinémie est assez répandu. PARKER propose même d'en faire un test de dépistage : il a pu vérifier l'existence d'une stéatorrhée chimique dans 5 cas sur 11 de carotinémie anormalement basse (sur 130 examens systématiques).

Enfin, le taux de prothrombine est un fidèle reflet de la malabsorption de la vitamine K.

B) **Etude dynamique :**

1° Le test de SHILLING à la vitamine B_{12} - Co 60, ou mieux Co 58 ou 59 : comme dans la maladie de Biermer, l'élimination urinaire de la vitamine B_{12} marquée ingérée demeure à un taux anormalement faible, traduisant sa mauvaise absorption par l'intestin. GLASS a fait des études très complètes (urines, mais aussi selles ; scauming hépatique...).

Fait très important : l'adjonction de fortes doses de facteur intrinsèque n'améliore pas l'absorption, contrairement à ce qu'il advient dans la maladie de Biermer.

Ce test resterait positif en période de rémission.

C'est ce qui s'est produit chez notre malade 4 (M^me^ Bl...) dont nous rappellerons les chiffres.

Sans facteur intrinsèque :

— activité spécifique des urines de 24 h : 1,9 % de la dose ingérée ;

— activité spécifique de selles de 72 h : 67 %.

Avec facteur intrinsèque :

— le taux de la radioactivité des urines de 24 h reste à 2,3 % de la dose ingérée.

2° Test de Girdwood : l'absorption de 5 mg d'acide folique est contrôlée par l'effet sur une culture de *Streptococcus fœcalis* des urines de 24 heures du malade.

Cox et col. ont montré, en étudiant 26 sprues non tropicales et 107 témoins (Biermer, sujets normaux...) qu'il n'y avait pas d'absorption de l'acide folique alors que le test donne une réponse normale après injection I.M. d'acide folique.

3° Test de tolérance de la vitamine A (déjà vu).

Nous en rapprocherons deux troubles récemment décrits :

4° L'acide parahydroxyphényl acétique qui disparaît rapidement des urines des sujets normaux après une injection de vitamine C, ne le fait pas dans la sprue (Boscott et Cooke).

5° Il existe dans la sprue une élimination urinaire exagérée de l'acide indolacétique et de l'acide 5 hydroxyindolacétique, et pour Sheldon d'acide éthanolaminophosphorique.

V. — MÉTABOLISME DE L'EAU ET DES ÉLECTROTYTES

L'ionogramme montre fréquemment une hypokaliémie et une hypophosphorémie ; l'hypocalcémie n'est pas rare. En période aiguë, les mouvements de l'eau sont très perturbés dans le sens d'une déplétion du secteur extracellulaire et même cellulaire (*).

Des études métaboliques très complètes ont été pratiquées

— soit par la méthode des bilans : les ions les plus fréquemment étudiés ont été le Ca, le Na, le K, le Ph et le Mg dans des bilans concomitants et très prolongés (Comfort et col., Schwartz et col., etc.) ;

— soit par l'emploi d'isotopes radioactifs : Na (Reitemeyer et col.), eau lourde (Taylor et col.), Ca (Fink et Laslo), fer (Badenoch et col.), etc.

Toutes ont montré un rejet excessif de ces différents ions dans les fèces (dû à une malabsorption portant aussi bien sur les éléments exogènes qu'endogènes pour certains d'entre eux).

(*) L'hypoalbuminémie explique l'association possible de déshydratation du secteur cellulaire et d'œdème.

VI. - MANŒUVRES PARACLINIQUES

Nous rapprocherons de ces investigations biologiques un certain nombre de *manœuvres paracliniques* (endoscopies, tubages...) dont l'intérêt est souvent plus que théorique :

1° L'exploration gastrique :

— Le tubage montre assez souvent une hypochlorhydrie, parfois même une achlorhydrie (malade d'Auguste ; 12 % des cas de Green et Wollaeger ; notre obs. 4).

— La gastroscopie permet de voir une muqueuse soit normale, soit uniformément atrophique. Cependant une atrophie en aire a été parfois rencontrée (Rodrigues Ollieros, 1938) [*].

Gardner a retrouvé, en utilisant un ballon avec filet, ou l'« Ayr brush », les mêmes aspects cytologiques que dans la maladie de Biermer.

— La biopsie peut confirmer la gastrite atrophique.

2° L'exploration pancréatique :

— Le dosage des ferments pancréatiques dans le liquide d'aspiration duodénale, avant et après sécrétine intraveineuse : lipase, trypsine, bicarbonates (Dreiling) devrait être théoriquement normal, rejetant les stéatorrhées pancréatogènes.

— En fait, nous avons retrouvé avec une certaine fréquence une chute significative de ces taux (bien que moins nette cependant que dans la pancréatite chronique). Le fait se retrouve chez le malade d'Auguste et Paris.

Comment l'expliquer ? Sans doute par une atteinte du pancréas exocrine secondaire à la dénutrition et à la carence protéique comme le laissent supposer les expérimentations concordantes de Cosnier et col. ; de Cavazzuti et col. ; de Magget et White, etc.

Remarquons que le pancréas de notre malade décédée était strictement normal (il est vrai qu'elle possédait des taux parmi les plus élevés de notre série : lipase 29 unités Bondi, trypsine 7 unités Gautier). Mais des atteintes anatomiques diverses ont été rapportées.

Quoi qu'il en soit, que cette insuffisance soit organique ou purement fonctionnelle, nous pensons qu'il convient d'y pallier en prescrivant systématiquement des extraits pancréatiques et

(*) A rapprocher de l'aspect nécropsique de l'estomac de notre malade 2.

ne pas l'oublier lorsqu'on discute la possibilité d'une stéatorrhée pancréatogène.

3° **La rectoscopie :**

Peut montrer des lésions coliques comme dans le cas de Boquien.

4° **La péritonéoscopie :**

Peut confirmer la stéatose hépatique (Caroli). Elle a pu révéler à cet auteur des altérations du grêle.

5° **L'exploration directe du jéjuno iléon par intubation :**

A permis à quelques auteurs d'étudier :

— La motilité du grêle grâce à une étude par ballonnet (Ingelfinger ; Golden ; Auguste...) ;
— Les modifications du chyme (bonne hydrolyse des lipides...) ;
— Le pH ;
— Et surtout la flore jéjunale : par le tubage jéjunal protégé (Cooke ; Auguste ; Anderson ; Cattan et col., etc.).

Si cet examen — pas plus que les deux précédents — n'est de pratique courante (car sa portée pratique est minime), il n'en possède pas moins un intérêt théorique. Il montre :

- soit un liquide stérile (Auguste et Paris),
- soit un envahissement jéjunal par une flore parasite très variable.

Mais Anderson et Langford ont bien montré qu'on ne pouvait établir aucune relation entre stéatorrhée et flore.

Quoi qu'il en soit, ici encore, cet examen explique que le traitement de la dysbactériose (antibiotique, ferments lactiques) puisse avoir quelque utilité, et l'obtention d'un antibiogramme pourrait théoriquement permettre une antibiothérapie mieux adaptée.

VII. - CONCLUSION

On a vu combien sont nombreuses et variées les investigations paracliniques que l'on peut pratiquer. Il ne saurait être question de les faire toutes subir à un même malade. Au demeurant, elles sont de valeur inégale, certaines font double emploi, d'autres enfin, d'un grand intérêt théorique, sont peu utiles sur le plan pratique.

Il faut donc faire un choix.

Comment procéder en pratique : il nous semble que les étapes successives suivantes doivent être franchies.

1° **Prouver la stéatorrhée :**

Le dosage chimique de l'excrétion quotidienne des graisses fécales (sur un minimum de 3 jours) est le seul test incontestable.

2° **Faire la preuve de son origine pariétale :**

— Le test d'absorption de l'acide oléique, qui peut être avantageusement couplé au précédent, en est la pierre de touche la plus maniable.

— Le test de SHILLING, avec excès de facteur intrinsèque, a la même valeur quand il est positif.

3° **Explorer l'étendue de la malabsorption :**

Le test au xylose pour les glucides et le test de GORDON pour les protides sont les deux tests les plus valables.

Ainsi la batterie de test la plus simple nous semble réalisée par :

— le triple test couplé : dosage chimique - xylose - acide oléique (absorption dans 150 g de lait de 25 g de xylose et 50 microcuries d'acide oléique marge ; collecte des urines de 5 heures et des matières de 3 jours) ;
— le test de GORDON.

5. - Le syndrome endocrinien répercussif de la sprue non tropicale

Pour peu que la sprue soit sévère ou prolongée, elle ne tarde pas, très souvent, à s'accompagner de manifestations endocriniennes dont la fréquence et le polymorphisme nous semblent insuffisamment soulignés dans la littérature. Ces faits entrent dans le cadre de ce que Fiessinger appelait « la pathologie d'entraînement ».

Les hasards d'une série de malades, pourtant peu nombreux, nous ont permis d'observer des faits endocriniens non univoques. Peu de travaux ayant été consacrés à cette question, nous nous y étendrons un peu et décrirons quatre syndromes :

— Insuffisance cortico-surrénale,
— Insuffisance parathyroïdienne,
— Insuffisance thyroïdienne et
— Insuffisance hypophysaire.

Il est clair qu'une telle séparation est un peu arbitraire, car ces syndromes s'interpénètrent souvent (comme dans le cas de notre obs. 1) et il est possible que d'autres faits viennent s'ajouter à cette liste non limitative (en particulier des syndromes poly-glandulaires de Schmidt). Néanmoins, il ne nous a pas paru inutile d'essayer de schématiser un peu les faits.

Une dernière remarque : l'ensemble des faits qui vont être décrits n'est absolument pas spécifique de la S.N.T.

Ils se retrouvent dans des syndromes similaires, à propos desquels ils ont été souvent mieux étudiés : diarrhée chronique (Dieihl ; Demole ; Bonfils et Lambling...), états de dénutrition (Meyers, Maurice Lamy et col. ; Perloff et col...), ce qui permet déjà d'entrevoir leur physiopathologie mais nous force à préciser que nous n'aurons en vue que la S.N.T.

I. — L'INSUFFISANCE SURRÉNALE SECONDAIRE

Le terme de déutéropathique proposé par Decourt se justifie par l'insuffisance des autres dénominations proposées : Insuffisance secondaire ? Elle évoque immanquablement

une défaillance de la commande hypophysaire qui n'est pas en cause ici.

Insuffisance fonctionnelle ? Mais de nombreuses autopsies ont montré des lésions indiscutables (Demolle ; Poursines et Dubarry ; Diez Ribas et Hernandez Morales, etc.).

Ce syndrome est aujourd'hui bien classique parmi les autres insuffisances surrénales déutéropathiques (myxœdème, maladie de Biermer...).

Nous rapporterons l'exemple personnel de M^me^ Cic..., ferons une revue de la littérature médicale sur ce point et terminerons par des considérations physiopathologiques.

(Nous suivrons dorénavant ce même plan pour tous les syndromes endocriniens envisagés.)

Exemple personnel :

M^me^ Cic... (obs. 1).

Cette malade présentait tous les éléments de ce syndrome :

Une hypotension : 8-5.

Une asthénie importante mais sans adynamie vraie, sans perte d'intérêt pour son entourage ; elle est animée d'un vif désir de guérir ; elle collabore intelligemment à la réalimentation intensive que nous lui imposons, parallèlement au régime sans gluten.

Une mélanodermie (faite, au demeurant, d'une coloration gris sale plus que d'un teint véritablement bronzé) sans taches muqueuses.

Un amaigrissement de 17 kg depuis septembre 1959.

Une amennorrhée définitive depuis le 7 août 1959, ayant succédé à une période de règles irrégulières et minimes, accompagnée de frigidité, dysparéunie. Les frottis vaginaux montraient une muqueuse de type atrophique (D^r^ Bonneau).

Le bilan biologique confirme ce tableau de maladie d'Addison :

L'hyperglycémie per os est plate (mais c'est un signe de la S.N.T. et malheureusement nous n'avons pas fait d'hyperglycémie par voie veineuse qui eût été également aplatie, classiquement).

17-cétostéroïdes	4 mg
Gornall Mac Donald	4,5 mg

Ces taux demeurent quasi-inchangés après A.C.T.H. :

17-cétostéroïdes	5 mg
Gornall Mac Donald	6 mg

L'origine hypophysaire est donc à rejeter, comme déjà

l'indiqueraient : la mélanodermie, la fonction thyroïdienne normale, le comportement psychique et la persistance des poils au niveau du pubis et des aisselles. Le taux de F.S.H. à 7 unités, 5 par 24 heures, quoique abaissé, concorde également si l'on se fie aux critères de Sheehan.

Chez cette malade nous serons avares de thérapeutique, voulant démontrer le dernier élément du tableau, à savoir la régression de l'insuffisance surrénale par le seul traitement de sa cause ; nous nous abstenons en particulier de tout traitement hormonal substitutif (métécortandracine per os à petites doses) dont nous connaissons pourtant l'utilité. (Demolle insistait déjà en 1936 sur l'efficacité d'un traitement substitutif, pourtant bien précaire à cette époque.)

Sous l'effet d'un régime hypercalorique (3.500 à 4.000 calories) auquel nous associons seulement les extraits pancréatiques et 8 cp de Protéina, l'amélioration de l'ensemble des signes cliniques va être rapide et intense, suivant celle du syndrome diarrhéique.

Aujourd'hui la guérison du syndrome d'insuffisance surrénale est complète cliniquement :

T.A. 12 - 7.

Reprise de 15 kg.

Clarification complète de la peau.

Réapparition spontanée des règles (alors que, désespérant de leur retour, nous allions instituer un cycle artificiel).

Retour à la normale de la libido et rapports sexuels satisfaisants.

Biologiquement, les choses sont beaucoup moins satisfaisantes :

Dernier bilan (le 13-10-60) :

17 céto 5,5 mg.,

Porter et Silbert 1,8 mg,

Gornall-Mac Donald 3 mg,

F.S.H. : 12,5 U.S. par 24 h.

Nous prescrirons donc à cette malade un petit traitement supplétif cortisonique qui ne peut avoir qu'un effet bénéfique sur son grêle.

Données de la littérature

C'est Diehl, en 1933, qui le premier nous semble-t-il s'intéresse aux rapports de l'I.S. et des maladies du tube digestif mais aucun de ses 4 cas ne nous a paru pouvoir entrer dans

notre sujet. En 1934, THAYSEN dans son travail remarquable sur la S.N.T. incrimine de façon très précise une insuffisance surrénale (arguant en particulier des troubles du métabolisme glucidique qu'il est le premier à mettre en évidence) mais il conclut sagement que cette I.S. est encore incomplètement prouvée. En 1936, l'article de DEMOLLE apporte, au milieu de faits disparates, la première observation indiscutable d'I.S. au cours de S.N.T. (tableau clinique et biologique, vérification nécropsique). En 1942, POURSINES et DUBARRY rapportent une observation particulièrement bien étudiée sur le plan anatomique. En 1952, DIEZ RIBAS et HERNANDEZ MORALES présentent un travail des plus étoffés sur la question, mais dans le cadre unique de la sprue tropicale.

GRAU, de Perpignan, en a rapporté récemment un cas mais nous nous sommes aperçus que l'I.S. de la S.N.T. était aussi rare que classique ; c'est ce qui nous a déterminé à rapporter en détail notre observation.

Considérations physiopathologiques

De nombreuses hypothèses explicatives ont été proposées :

Rôle de l'anémie (sensibilité particulière des surrénales à l'anoxie ?). Mais notre malade n'en présentait pas.

Carence en vitamine C (l'ascorbémie est basse dans la S.N.T.).

Carence en vitamine B_{12} (mais notre malade était surchargée en vitamine B_{12}).

En fait, cette physiopathologie nous paraît claire aujourd'hui, à la lumière des progrès de la physiologie des cortico-surrénales et nous proposons le schéma suivant :

I. — Déperdition — ou en tout cas mal absorption — de l'eau et du ClNa au niveau de la muqueuse intestinale.

II. — Excitation de la cortico-surrénale par la chute de la volémie et de la pression osmotique : hyperplasie surrénale. Celle-ci a été vérifiée par de nombreux expérimentateurs : citer en particulier l'expérimentation de LAMBLING et BONFILS, créant des diarrhées au ricin chez le rat.

III. — L'aldostérone est en effet l'hormone de rétention de l'eau et du sel non seulement au niveau du tube rénal, mais encore — comme l'ont montré des travaux récents — au niveau de la muqueuse du grêle, des glandes salivaires etc...

IV. — Enfin, dernière étape, épuisement des cortico-surrénales par un hyperfonctionnement trop prolongé. (Concordance de nombreuses constatations nécropsiques avec l'expérimentation.)

Ainsi l'insuffisance surrénale primitive de la S.N.T. ressort de la *pathologie d'épuisement*. Nous allons voir que c'est sans doute encore le cas du syndrome suivant :

II. — L'INSUFFISANCE PARATHYROIDIENNE DE LA S.N.T.

Mme Cic... encore, observation 1, nous servira d'exemple dans sa description.

Cette malade avait déjà présenté au cours de poussées antérieures de sa maladie des crises de tétanie mais de façon très épisodique, et au début de son hospitalisation elle n'en présentait point. Mais alors que son hypokaliémie était corrigée par une rééquilibration progressive (son rôle « masquant » est aujourd'hui bien classique), des crises surviennent, d'abord isolées puis prenant peu à peu le masque d'un état de mal tétanique. La R.A. et le pH sont dans les limites de la normale, la calcémie est à 0,78, la phosphorémie à 0,53. L'électromyogramme (Dr Régis) montre des doublets et triplets typiques.

Ces crises cèdent rapidement à l'acidose (méthode de la taie d'oreiller) comme à l'injection de Ca IV, mais les rechutes sont rapides, malgré l'emploi permanent de Ca vitaminé per os, et nous contraignent à des injections répétées par voie veineuse (en moyenne deux ampoules par jour pendant deux mois).

Une telle nécessité ne manque pas de nous laisser perplexes. Au début, elle nous paraît devoir s'expliquer par une fuite du Ca endogène vers la cavité intestinale ; la connaissance des travaux de Fink et Laslo rend cette hypothèse logique et nous rassure malencontreusement (nous ne pratiquerons alors ni bilan calcique et phosphorique complet, ni test de Hellworth-Howard) et nous nous astreignons à jouer le rôle de Danaïdes lucides et consentantes. Mais peu à peu ce rôle sera de moins en moins « jouable » car le recul puis la disparition de la diarrhée rend notre première hypothèse caduque et peu à peu se fait jour dans notre esprit la possibilité d'une insuffisance parathyroïdienne.

Ne seraient-ce pas d'ailleurs les plaintes de notre malade au sujet de ses cheveux, de ses ongles qui nous alertèrent en premier lieu ? Redevenue en bonne santé et coquette, elle s'affligeait de voir ses cheveux rêches, cassants, secs, tomber en nombre de plus en plus grand ; ses ongles épais, durs, se fendiller dans le sens de leur longueur, s'effriter à leur extrémité.

Devant ces troubles trophiques évoquant l'insuffisance parathyroïdienne, nous entreprenons des recherches systématiques :

L'*examen biomicroscopique* des cristallins révèle « des opacités ponctuées blanchâtres, arrondies, assez régulièrement réparties dans toutes les couches corticales antérieures et postérieures ainsi qu'une opacification anormale des sutures ».

Les radios osseuses pratiquées avant le départ en maison de repos révèlent une augmentation nette de la densité osseuse, comme elle a été rapportée dans certains cas d'insuffisance parathyroïdienne, avec une surcharge calcique particulièrement intense et anormale à cet âge, au niveau des cartilages costaux (cf. cliché 1). Pas de syndrome de Fahr sur les profils craniens mais épiphyse calcifiée.

Actuellement, M^me^ Cic... n'a plus eu de crise de tétanie depuis plusieurs mois, mais du compte rendu de l'électromyogramme pratiqué le 26 octobre 1960 par le Docteur Régis, nous extrayons les phases suivantes : « l'hyperpnée provoque l'apparition de quelques doublets en fin d'épreuve. La pause du garrot provoque rapidement l'apparition de doublets et de multiplets caractéristiques. »

Les derniers dosages pratiqués sont les suivants (17-10-60) :

Calcémie	80 mg
Phosphorémie	45 mg

Nous nous croyons autorisés à conclure à une insuffisance parathyroïdienne, chez notre malade, devant :

— les troubles des phanères ;
— la tétanie persistant alors que la diarrhée a définitivement disparu depuis de longs mois ;
— et en l'absence de carence calcique (surcharge tissulaire) ;
— le syndrome biologique où il faut donner toute sa valeur a une phosphorémie à 0,53, quand on connaît l'hypophosphorémie constante de la sprue (au point que certains auteurs ont envisagé un hyperparathyroïdisme pour l'expliquer !).

Les données de la littérature

Devant l'originalité apparente de notre observation, nous avons entrepris une analyse attentive de la littérature internationale. Elle nous a permis de constater que notre cas n'était pas isolé puisqu'aussi bien nous avons dénombré :

8 observations d'association : stéatorrhée, insuffisance parathyroïdienne (il est vrai que la stéatorrhée n'est pas prouvée de façon certaine dans l'ensemble de celles-ci et que trois seulement ont été observées chez l'adulte :

Un homme de trente ans de Mac Gregor et White Head (11 g de graisses dans les selles par jour) [1954].

Une femme de trente-deux ans de Jackson (1956).

Un homme de vingt ans de Liefer et Hollander.

Trois de ces observations étaient accompagnées de moniliase.

Deux d'un syndrome d'insuffisance surrénale.

(Celle de Liefer et Hollander et l'observation de stéatorrhée secondaire à une maladie fibrokistique du pancréas de Mac Mahon et col.)

On peut donc isoler un syndrome : *stéatorrhée + insuffisance parathyroïdienne + insuffisance cortico-surrénale* dont nous rapporterons le 3e cas connu.

Cependant, comme le fait remarquer Jackson dans une excellente revue générale sur l'association stéatorrhée-hypoparathyroïdisme, le nombre des cas se multipliera sans doute si l'on veut bien rechercher attentivement une S.N.T. derrière tout syndrome d'insuffisance parathyroïdienne d'allure primitive — surtout s'il est accompagné de diarrhée (et en employant les critères modernes précis de diagnostic de la S.N.T. : dosage pondéral des graisses fécales, épreuves à l'acide oléique, biopsie jéjunale).

Inversement, il convient d'investiguer attentivement la fonction parathyroïdienne de toute S.N.T. avec tétanie (la phosphorémie, même discrètement augmentée, doit donner l'éveil car elle est habituellement abaissée dans la maladie).

Signalons enfin un article important de Klotz et Baury en 1956, rapportant un cas d'insuffisance parathyroïdienne qu'ils attribuent à la dénutrition ; les auteurs, parlant de leur expérience de la tétanie dans la sprue, écrivent : « Comme nous l'avons vu chez certains de nos malades, la correction du trouble intestinal n'amène pas la guérison définitive de l'hypocalcémie, qui ne régresse qu'après mise au repos prolongée des parathyroïdes par un traitement hypercalcémiant. »

L'avenir nous dira s'il en sera ainsi dans notre observation n° 1, mais avouons que nous avons quelque crainte chez cette malade, depuis 8 mois à la calcamine, de voir apparaître une intoxication à la vitamine D (ce fut le cas de la malade rapportée par Mac Mahon et col.).

Considérations physiopathologiques

Quelle filiation des faits proposer ?

Simple coïncidence ? Le nombre des cas rapportés s'y oppose.

Rôle de la moniliase (Salvesen et Böen) ? Elle n'est pas un

élément constant du syndrome (dans les cas où elle était présente, l'autopsie n'a jamais montré de lésions mycéliennes des glandes endocrines).

Tubule rénal devenu réfractaire à l'action de la parathormone sécrétée en excès et de façon prolongée ? Lowe et col. l'invoquent pour expliquer leur cas à épreuve d'Hellworth-Howard négative.

Il nous semble plus simple, avec Klotz et Baury, de faire intervenir un « épuisement » parathyroïdien, et nous proposons le schéma pathogénique suivant :

1° Insuffisance d'apport en Ca exogène + déperdition de Ca endogène (le fait est bien prouvé).

2° Excitation des parathyroïdes, qui réagissent à l'hypocalcémie en s'hyperplasiant. Le fait a été souvent démontré en clinique (adénome parathyroïdien secondaire au rachitisme..) et par l'expérimentation (expériences de Carnes, Pappenheimer et Stœrk ; de Ham et col. par exemple).

Nous rappellerons que Poursines et Dubarry découvrirent à l'autopsie de leur malade, qui ne présentait pas de tétanie, une hyperplasie parathyroïdienne nette. D'autre part, Davies et col. rapportent en 1956 des hyperparathyroïdismes secondaires à une stéatorrhée.

3° Epuisement des parathyroïdes.

III. — L'INSUFFISANCE THYROIDIENNE DE LA SPRUE NON TROPICALE

Une telle insuffisance nous paraît indiscutable chez notre malade M. Co... (obs. 3).

Cliniquement, une « andropause » sévère est survenue chez lui vers 50 ans. Auparavant très actif (joueur de rugby), il devient alors apathique suivant ses propres termes, et lui qui aimait « se cultiver », ne lit plus que des romans policiers pour combler son désœuvrement.

Mais sur ce fond d'apathie, il avoue être devenu irritable et se met de temps en temps en colère pour des motifs futiles.

Une impuissance avec perte complète du désir génésique est survenue il y a 4 ans.

Il présente une frilosité peu intense.

A l'examen, ce grand dénutri présente une peau de coloration bistre au niveau des parties découvertes ; elle est au contraire d'un blanc blafard dans les autres régions ; déshydraté, sauf au niveau du visage où il existe une infiltration indiscutable

en particulier des paupières. Les traits lourds, peu mobiles, donnent un aspect figé à son visage. Impression très nette de « trachea nuda ».

Au palper, cette peau est un peu soyeuse. Ses poils sont présents dans toutes les aires habituelles, bien que le malade dise « s'être déplumé ». Il se rase tous les matins (2 fois par jour autrefois).

Les poils des aisselles sont présents quoique clairsemés. La pilosité pubienne est triangulaire.

Les testicules sont d'aspect normal.

Biologiquement :

Cholestérol à 1,80 g (chiffre élevé dans le cadre de la sprue).
Phosphorémie : 41 mg.
Métabolisme de base : + 1.
Exploration radiobiologique :

rapport hématies/plasma 0,92
rapport de conversion ..... 3 %
rapport PBI/plasma 807/10. 754

Séparation sur Dowex des composés iodés du plasma (technique de Blanquet).

Fraction I : 96,9 % (iode inorganique).
Fraction II : 0,6 % (hormone fortement liée).
Fraction III : 2,3 % (hormone faiblement liée).

Conclusions : la valeur élevée de $\frac{H}{P}$ et de la fraction I du Blanquet sont en faveur d'un hypo-fonctionnement thyroïdien (Dr Miller).

Courbes de fixation de l'iode radioactif :

Avant T.S.H. :
6e heure ..... 12 %
24e heure ..... 17 %

Après T.S.H. : aucune modification.

Conclusions : courbe de fixation basse (Dr Taranger).

Au point de vue génital :

F.S.H. : 100 U.S. par 24 heures.

Biopsie testiculaire : images de régression ne paraissant pas dépasser le cadre de l'involution sénile (Pr Payan).

Au point de vue cortico-surrénal, un test de Thorn a été pratiqué.

Avant A.C.T.H. :

17 céto	6 mg par 24 h
Gornall Mac Donald	6 mg
Porter et Silbert	4,5 mg

Après A.C.T.H. :

17 céto	7,5 mg
G.M.	10 mg
P. et S.	8,8 mg

En conclusion : insuffisance thyroïdienne indiscutable survenue après l'évolution prolongée d'une sprue (par ailleurs, un certain degré d'insuffisance surrénale paraît peu discutable).

Nous n'avons retrouvé de faits semblables dans la littérature que dans la statistique de Green et Wollaeger qui mentionne simplement quelques cas de métabolisme très abaissé.

Quel mécanisme physiopathologique invoquer ? Nous émettrons deux hypothèses :

1° Ne peut-on penser que la fuite des protéines dans l'intestin (test de Gordon positif) puisse entraîner une déperdition de protéines iodées un peu semblables à celles qui se produiraient dans les syndromes néphrotiques (se rapporter aux travaux récents de Cassano, de Mornex).

2° Ne pourrait-il s'agir de myxœdème hypophysaire (comme le cas 2 de Perloff et col.). La non réactivité de la thyroïde à la T.S.H. s'expliquant alors par l'évolution très prolongée comme l'invoquaient récemment Vague et col.

IV. - L'INSUFFISANCE HYPOPHYSAIRE SECONDAIRE DE LA S.N.T.

Nous n'envisagerons pas le problème des « infantilismes intestinaux » car bien que certains faits de transition existent (cas clinique de Rud qui, à 24 ans, avait la taille d'un garçon de 13 ans), nous pensons que le problème est plutôt à envisager dans le cadre des formes prolongées de la maladie cœliaque de l'enfant.

Nous aurons en vue ici un syndrome de parahypopituarisme créé de toutes pièces par la S.N.T., tel qu'il nous a été donné de l'observer chez notre malade Mme Te..., observation n° 2.

Exemple personnel :

Observation n° 2, M^me^ Te...

A son entrée dans le service, cette malade est dans un état de dénutrition grave et d'emblée nous sommes frappés par son adynamie. Celle-ci s'accentuera dans les mois suivants, gisant au fond de son lit, elle paraît avoir perdu tout goût à la vie, ne s'alimente qu'à regret, ne se soucie au fond que fort peu de guérir. Un tel contexte psychique ne peut manquer d'évoquer le marasme intellectuel et affectif dans lequel paraissent se complaire les hypopituitaires de SHEHAN. L'aspect somatique ne fait que confirmer une telle impression : son teint blafard, l'aspect un peu succulent du visage, sa peau très fine, soyeuse, est pratiquement dépourvue de poils, en particulier axillaires et pubiens.

L'interrogatoire nous apprend que sa ménopause s'est produite sans la moindre petite bouffée de chaleur, deux ans auparavant.

Sa T.A. est à 7-5 au Vaquez. Les examens de laboratoire — outre les signes propres à la S.N.T. — vont révéler :

— Une hyperglycémie orale plate (que la S.N.T. suffit, il est vrai, à expliquer).

— Une hyperglycémie par voie veineuse paradoxale : 0,75, puis 2,40, 2,02, 1,79, 1,26 (*).

— L'épreuve de tolérance à l'insuline et l'épreuve à l'adrénaline envisagée n'ont pu être menées à bien car une réanimation intensive et prolongée par voie veineuse accapare toutes les veines disponibles.

— Les dosages hormonaux montrent : des 17-céto effondrés, 2,5 mg par 24 heures.

— L'épreuve à l'A.C.T.H. va confirmer que cet addison blanc est bien d'origine hypophysaire.

17-cétostéroïdes.

— Le taux de F.S.H. est d'ailleurs très bas : inférieur à 5 unités souris chez cette femme ménopausée pourtant depuis peu.

L'exploration de la sphère thyroïdienne va mettre en évidence tous les éléments du myxœdème hypophysaire que faisait suspecter la clinique (frilosité, apathie, infiltration blafarde du visage contrastant avec une « trachea nuda »).

— Test d'exploration thyroïdienne à l'I. 131

(*) Notons que de telles courbes ont été enregistrées par d'autres auteurs dans les états de dénutrition avancée, en particulier par FARQCHARSON dans l'anorexie mentale et CHAMBERS, concluent que dans les inanitions très prolongées une inaptitude des tissus à brûler les sucres peut apparaître.

Avant T.S.H. : Taux de fixation 6e heure 16,6 %.
24e heure 27 %.

Fixation à la limite inférieure de la normale.

Après T.S.H. : 6e heure 29 %.
24e heure 40,3 %.

Conclusion : les taux de fixation s'élèvent de façon significative sous l'effet de la T.S.H. L'autopsie devait confirmer par la suite cette insuffisance thyroïdienne en montrant les mêmes images de « thyroïde au repos » que celles trouvées par POURSINES.

— Le cholestérol est à 0,85 g (il faut tenir compte, il est vrai, de sa valeur basse dans la S.N.T.).

Au total, le diagnostic d'hypopituitarisme est certain. Il s'appuie en particulier sur l'existence d'un myxœdème hypophysaire, d'une insuffisance surrénale « blanche » et des troubles de phanères et du comportement psychique.

L'insuffisance surrénale secondaire — qui s'infère le premier plan par sa gravité immédiate chez cette malade — était équilibrée par de petites doses de cortancyl jusqu'au mois d'août.

En septembre, une aggravation considérable se produisit, nécessitant un apport massif d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse.

Par la suite, une amélioration sensible s'amorça, malheureusement interrompue par une hépatite d'innoculation mortelle.

Les données de la littérature

Si l'insuffisance hypophysaire dans les états de dénutrition avancée a donné lieu à de nombreux travaux (citons en particulier ceux de LAMY et col., PERLOFF et col., JACKSON et col.) en particulier chez les déportés ou dans l'anorexie mentale, par contre, dans le cadre de la sprue, nous n'avons pu retrouver que 3 observations similaires :

— 1 cas de PERLOFF et col. : mais si leur observation n° 2 est bien une S.N.T., l'hypopituitarisme secondaire y paraît curieusement dissocié (mélanodermie, F.S.H. à 108 U.S.) contrastant avec un myxœdème hypophysaire.

— 2 cas de KROSNICK et KALSER que nous n'avons malheureusement pas pu consulter en première main.

Considérations pathogéniques

Cette insuffisance hypophysaire secondaire est bien due à une carence en protéine comme le prouvent :

— Le rapprochement avec des cas semblables dans des dénutritions d'autre étiologie.

— L'expérimentation :

Jackson et col. : régime carencé chez le rat ;

Giroud et Desclaux : chez le cobaye (cités par Lamy) ;

Et expérimentation citée dans l'article de Preloff et col (disparition de l'atrophie cortico-surrénale du rat carencé après greffe d'une nouvelle hypophyse).

En conclusion, l'hypopituitarisme de notre observation n° 2 nous a paru intéressant à rapporter en détail car il s'appuie sur des critères biologiques indiscutables et que l'hypophyse a pu être prélevée au cours d'une autopsie précoce.

L'insuffisance hypophysaire dissociée :

Nous ne ferons qu'en mentionner la possibilité dans le cadre de la sprue non tropicale.

On en trouvera une étude générale récente dans le rapport du Professeur Vague et col. au VIII[e] Congrès de la Société Italienne d'Endocrinologie.

Le cas 2 de Perloff, déjà mentionné, en est un exemple manifeste : myxœdème hypophysaire sans aucun autre déficit endocrinien.

L'insuffisance génitale de notre malade, M[me] Cic..., était vraisemblablement d'origine hypophysaire.

6. - Formes cliniques

La variabilité des signes, sur laquelle nous avons déjà attiré l'attention, explique qu'il serait possible de multiplier à l'infini les modalités cliniques de présentation de la sprue non tropicale.

Néanmoins un certain nombre de formes cliniques nous paraissent mériter une individualisation.

I. — LES FORMES ÉVOLUTIVES

A) **Sprue non tropicale évoluant d'un seul tenant :**

5 % des cas de Green et Wollaeger.

C'est le cas de notre observation n° 2.

B) **Sprue non tropicale évoluant par poussées :**

Il semble qu'il faille distinguer plusieurs faits sur le plan clinique et biologique :

— *Formes à rémission complète entre les crises (cliniques et biologiques) :*

— rémissions dues à la thérapeutique ou
— rémissions spontanées : leur existence doit rendre prudente l'appréciation de l'efficacité d'une thérapeutique.

— *Formes à rémission incomplète :*

— Il faut insister sur les formes à rémission clinique complètes, mais avec persistance des perturbations biologiques. Dans un travail récent, Green et col. (*J.A.M.A.*, 1959) étudient les perturbations biologiques de 10 cas de sprues non tropicales au régime sans gluten depuis plus d'un an et apparemment guéris. Ils ont montré qu'une guérison biologique ne correspondait pas à la guérison clinique.

Nous en rapprocherons le travail de Gardner et Perez Santiago étudiant le test au xylose dans les sprues tropicales traitées pendant de nombreuses années et retrouvant la même dissociation entre clinique et biologie.

— Parmi les facteurs déclenchant une poussée, des stress

émotionnels sont souvent retrouvés (Green et Wollaeger). (Très nets dans notre obs. n° 1 où ils avaient fait porter le diagnostic d'anorexie mentale.)

C) **Formes suivant la gravité :**

Sans aborder ici les problèmes d'efficacité thérapeutique, l'on est bien obligé de constater qu'il existe des variations dans le « génie évolutif » propre de la maladie, permettant de distinguer :

— *des formes graves :* évoluant inéluctablement vers la mort dans un état de choc chronique irréversible, malgré l'emploi de tous les moyens thérapeutiques actuels.

— *des formes bénignes,* à récurrences lointaines, dont les crises prennent fin à peu de frais (acide folique employé seul).

Tous les intermédiaires existant, bien entendu, entre ces deux extrêmes.

D) **Formes compliquées de la sprue non tropicale :**

Au cours de l'évolution des sprues non tropicales, la survenue des complications a été rapportée :

- *Perforations.*
- *Sténose* (voir l'article de Boels et Tverdy).
- *Péritonite* (notre malade obs. n° 2 a présenté une diverticulite de Meckel avec péritonite).
- *Néphrite :* elle n'est pas rare. Cooke incrimine une hypo kaliémie prolongée dans génèse. Dubarry la rattache aux désordres métaboliques graves provoqués par la sprue. Cette hypothèse nous paraît d'autant plus plausible que des lésions dégénératives rénales du même type ont été rapportées au cours d'expérimentation de carence prolongée.
- *Le problème de la cancérisation :* bien que rarissime, le problème est posé par Joske à propos d'une observation personnelle et d'un cas de la littérature (carcinome survenu 11 ans après le début d'une sprue non tropicale). Il s'agit peut-être d'une simple coïncidence.
- *Grossesse et sprue non tropicale :* Green en a étudié l'incidence dans 26 cas.

II. — DES FORMES SYMPTOMATIQUES

Nous ne signalerons que des formes un peu particulières :

Formes hémorragiques :

Rappelons le travail de WANG et BOSSAK.

22 % des cas de GREEN et WOLLAEGER (notre obs. n° 4, Mme Vin..., a présenté du mœléna, des épistasis et même des hémoptysies).

Formes ostéomalaciques :

JURGENS et col. ont rapporté des observations d'ostéomalacie sévère avec stéatorrhée occulte dans la sprue non tropicale.

Formes avec agamma globulinémie :

Rare, elle pose des problèmes de transition avec les a-gamma-globulinémies idiopathiques, sur lesquelles nous reviendrons.

Nous avons relevé 6 cas dans la littérature :

BERES, 1 ; HUIGENZA ; GREEN et WGLLAEGER, 2 ; HOLT, 1 ; ROHM et col., 1 ; ROSECAN et col., 1 (dont deux avec splénomégalie et hypersplénisme soulevant des problèmes encore irrésolus).

Un cas de sprue non tropicale avec hypersécrétion de ClH gastrique considérable est rapporté par BERES (*).

III. — DES FORMES ASSOCIÉES

A. — La seule association morbide qui nous ait paru revêtir une certaine fréquence est *le diabète :* cas rapporté par GREEN et WOLLAEGER; par PAYNE ; BERGE et col. rapportent 6 cas de diabète sévère avec neuropathie et incriminent une perturbation du système nerveux intramural à l'origine de la stéatorrhée (ces cas, pour eux, s'écarteraient de la sprue non tropicale).

B. — *A une colite ulcéreuse :* de nombreux cas de cette association ont été rapportés (citons le cas de CORDIER, MORENAS et CROIZAT ; celui de POURSINES et DUBARRY ; le cas récent de BOQUIEN).

(*) On pourrait se demander s'il ne s'agissait pas, en fait, d'un syndrome de ZOLLINGER-ELLISON qui réalise de telles hypersécrétions et où la stéatorrhée pourrait s'expliquer par une obstruction du canal de Wirsung par la tumeur pancréatique.

Plusieurs positions ont été prises suivant les auteurs :

- Doit-on penser à une association fortuite de rectocolite H.R. et de sprue ? La fréquence de cette association l'interdit. Les anciens auteurs parlaient d'entérocolite et faisaient parfois jouer un rôle prépondérent aux lésions coliques.)
- Cookes pense pouvoir individualiser un syndrome particulier associant une colite droite à une entéropathie grêlique étendue (avec malabsorption sévère).
- Il nous paraît qu'il ne s'agit que de formes topographiques de la maladie. Les lésions non spécifiques de la sprue non tropicale (qu'elles soient de type atrophique, ulcératif ou inflammatoire) prédominant habituellement au niveau de l'iléon proximal, peuvent s'étendre vers le haut ou vers le bas, et nous pensons que l'on est en droit de décrire suivant l'extension des lésions.

IV. — DES FORMES TOPOGRAPHIQUES

- *Forme habituelle.*
- *Forme avec gastrite atrophique.*
- *Forme entérocolique.*
- Peut-on distinguer *des formes localisées sur le grêle ?* (jéjunale, iléale). Nous nous réservons de revenir sur ce problème à propos de l'étude diagnostique.

ÉTUDE DIAGNOSTIQUE ET NOSOLOGIQUE

Du diagnostic positif

Nous ne ferons que rappeler rapidement les grandes étapes.

1° **La clinique ne peut qu'évoquer le diagnostic :**

- Parfois elle est très suggestive : « diarrhée graisseuse » évoluant par poussées chez un grand dénutri, anémique, présentant une stomatite et des crises tétaniques.
- Mais le plus souvent il ne faut pas compter sur un tel ensemble et savoir évoquer ce diagnostic, de parti pris, devant :
  une diarrhée d'allure banale mais qui se prolonge ou récidive malgré les traitements usuels ;
  un amaigrissement inexpliqué ; une anémie parabiarmérienne ; une ostéose raréfiante diffuse ; une tétanie, etc. lorsqu'on ne trouve pas d'explication valable pour expliquer ces faits.

2° **La radiologie renforcera la suspicion :**

En révélant des images de grêle fonctionnel. Si, malheureusement, elles sont peu spécifiques, les états morbides où elles se rencontrent sont néanmoins assez peu fréquents en pratique.

3° **Mais seule l'enquête biologique et anatomique pourra l'authentifier :**

en prouvant la stéatorrhée,
en précisant son niveau « pariétal ».

C'est dire l'intérêt de la biopsie jéjunale, du dosage chimique des graisses dans les selles de 3 jours couplé au test d'absorption de l'acide oléique.

Le diagnostic différentiel

Il sera bien différent suivant le stade de la démarche diagnostique que nous venons d'envisager.

A. - AVANT QUE LA STÉATORRHÉE NE SOIT PROUVÉE

La discussion est extrêmement ouverte et il ne saurait être question d'envisager tous les diagnostics que peuvent évoquer les tableaux polymorphes et peu significatifs que nous envisagions plus haut.

Certains problèmes nous paraissent néanmoins mériter d'être posés car ils obligent, dans certains cas « frontière », à pratiquer aujourd'hui une investigation très poussée.

1) *L'anémie de Biermer*, d'autant qu'elle peut se compliquer d'une insuffisance surrénale secondaire ; que les signes digestifs, et en particulier la diarrhée, sont parfois importants (formes digestives de la maladie de Biermer bien étudiées par MONGES), que l'anémie de la sprue peut être mégaloblastique, s'accompagner de gastrite atrophique et même d'un syndrome neuro-anémique.

On voit combien le problème peut être difficile. C'est dire l'utilité du test de SHILLING avec excès de facteur intrinsèque.

2) *La maladie d'Addison* peut parfois être difficile à séparer d'une sprue compliquée d'insuffisance surrénale, surtout lorsque les signes digestifs sont prédominants, ce n'est pas rare, et qu'il existe une anémie nette.

3) *L'insuffisance hypophysaire*, primitive ou secondaire (à une anorexie psychogène, par exemple) [*], l'*insuffisance parathyroïdienne* (l'éventualité d'un syndrome cœliaque fait partie de toutes les descriptions classiques) posent également des problèmes difficiles sans le secours des examens biologiques, avec les sprues compliquées d'un syndrome endocrinien du même type.

Une fois la stéatorrhée caractérisée, il faudra éliminer ses autres causes :

NOTE. — L'importance des troubles psychiques, notamment comme facteur déclenchant d'une poussée — le fait était net dans notre observation 1 — a souvent été souligné dans la sprue et ajoute à la confusion.

B. - DIAGNOSTIC DES STÉATORRHÉES

Si l'on élimine sur l'anamnèse les stéatorrhées dites chirurgicales (résections segmentaires du grêle ; gastroprives ; fistules gastro-jéjunocoliques, etc.), qui sont de pathogénie beaucoup plus complexe qu'il n'y paraît au premier abord, on peut classer les stéatorrhées de façon physiologique en :

— Stéatorrhée endoluminaire ou pré-absorptive,
— Stéatorrhée pariétale ou cellulaire,
— Stéatorrhée post-absorptive ou distributive,

en se basant sur les trois étapes de l'absorption décrites par FRAZER.

En fait, les deux dernières s'intriquent (car il est rare que des lésions pariétales du grêle n'aillent pas de pair avec des lésions mésentériques et de plus elles sont en pratique bien difficiles à séparer).

I. - Les stéatorrhées pré-absorptives ou endoluminaires :

C'est-à-dire celles qui sont la conséquence d'un déficit de la préparation à l'absorption, donc toutes les causes d'un défaut d'hydrolyse et, partant, d'émulsion des corps gras.

Déficit biliaire : seule l'obstruction intra-hépatique chronique (cirrhose biliaire primitive) peut, en pratique, poser quelques problèmes mais le syndrome rétentionnel (phosphatase alcaline et surtout cholestérol) laisse peu de place à la discussion (cholestérol toujours très bas dans la sprue).

Déficit pancréatique : si l'on veut bien se rappeler l'insuffisance pancréatique exocrine possible dans la sprue et l'existence de pancréatites chroniques non douloureuses (SARLES ; BARTOLOMEW et CONFORT, etc.), on concevra que le problème puisse se poser, d'autant qu'il existe souvent à notre avis un certain degré de dilatation des voies biliaires à la cholangiographie.

Trancheront :

— La courbe d'hyperglycémie *per os* (le plus souvent plate dans la sprue et paradiabétique dans les pancréatites) ;
— Les tests biologiques spécifiques de la phase pariétale ;
— La biopsie jéjunale (toujours normale pour SHINER qui l'a vérifié plusieurs fois).

II. - Les stéatorrhées par entéropathie grêlique (ou syndromes spruiformes) :

Ici le tableau biologique est le même que dans la sprue

caractérisée par un déficit de l'absorption proprement dite : on conçoit les difficultés diagnostiques.

Il faut souligner qu'en pratique le diagnostic de sprue était un diagnostic d'élimination (c'est le mérite de la dénomination « stéatorrhée idiopathique » de le bien montrer). La biopsie jéjunale devrait permettre aujourd'hui de résoudre plus rapidement les problèmes.

Essai de classification des entéropathies chroniques avec malabsorption :

1) *Infectieuses ou parasitaires.*

Certaines sont indiscutables :
— Tuberculose mésentérico-intestinale étendue,
— Diverticulose du grêle.

D'autres sont sujettes à caution. Et nous pensons surtout aux tentatives actuelles de rajeunissement du vieux syndrome de la dyspepsie savonneuse de Porges sous les termes de jéjunoiléites chroniques (Cattan et col.) car la plupart des observations rapportées ne comportent pas d'épreuves biologiques indiscutables, et distraire du cadre de la sprue des stéatorrhées authentiques sur la foi d'une hyperglycémie normale ou des données bactériologiques d'un tubage jéjunal nous paraît bien arbitraire lorsqu'on connaît le peu de spécificité de tels examens.

Le rôle des Giardias, parfois invoqué, est mis en doute par Pollak et Pontes.

2) *Tumorales.*

Des lymphosarcomes étendus du grêle ont été rapportés qu'il était impossible de différencier d'une sprue avant l'autopsie.

Les réticulosarcomes, ou autres néoplasies, sont beaucoup plus rares (cas de carcinose diffuse de Lundsteen).

3) *Les réticulopathies.*

Malignes : outre les réticulo-sarcomes, des localisations, isolées le plus souvent, de maladie d'Hodgkin du grêle ont été rapportées.

Bénignes : quelques cas de sarcoïdose du grêle sont rencontrés dans la littérature (isolée ou associée à d'autres localisations de la maladie de Besnier-Bœk-Schauman).

Nous avons observé personnellement un malade de M. Sarles (M. Tri...) qui a présenté une stéatorrhée massive plusieurs années après une lésion d'allure tumorale du gril costal dont la biopsie avait révélé la nature de réticulopathie bénigne.

4) *Dysmétabolique ou de surcharge.*

— L'amylose du grêle est possible (cas de Danielson...).
— La maladie de Wipple : le diagnostic est beaucoup plus souvent porté depuis que la pratique des biopsies jéjunales s'est répandue (de très nombreux cas ont été rapportés ces deux dernières années).

5) *Maladie de Crohn étendue.*

Ou même à localisation jéjunale prédominante, ne sont pas exceptionnelles dans la littérature anglo-saxone. Nous en rapprocherons les iléites chroniques non spécifiques (cf. le numéro spécial récent des *Acta Gastro-enterologica Belgica*) et la sclérodermie du grêle (exceptionnelle).

6) *Entéropathie arégénérative.*

La mieux caractérisée est la forme post-radiothérapique (travail de Salvesen et Kobro, etc.). Baserga et col. incriminent divers facteurs : agents chimicothérapeutiques, avitaminoses, etc.

Notons que Pollak et Pontes n'ont jamais rencontré de stéatorrhée dans la classique entéropathie de la pellagre.

7) *D'origine allergique.*

Si l'allergie paraît pouvoir expliquer de nombreuses hydrorrhées, elle n'a été qu'exceptionnellement incriminée à l'origine d'une stéatorrhée. La connaissance d'une malade de M. Sarles (M^me^ Dav...) ayant présenté une stéatorrhée guérie par régime d'exclusion nous en fait cependant conserver la possibilité (*).

Cette énumération ne doit pas faire illusion ; elle groupe des affections rarement rencontrées en pratique (du moins dans leur traduction clinique de syndrome spruiforme qui nous intéresse seule ici).

Rappelons les principaux éléments du diagnostic.

1) *Le contexte clinique :*
   — Toux chronique, adénopathies périphériques... de la maladie de Wipple ;
   — Autres localisations d'une réticulopathie...
2) *La radio du grêle :* peut révéler des lésions typiques de tuberculose, des diverticules jéjunaux...
3) *L'évolution :* permet d'éliminer les plus fréquentes d'entre elles : les néoplasiques. Green et Wollaeger n'ont groupé dans leur statistique que les malades évoluant depuis plus de 5 ans, de manière à ne pas les y englober.

(*) Cf. Thèse de Gauthier.

4) *La biopsie jéjunale :* elle permet de caractériser la maladie de Wipple. Nous avons pu voir des coupes histologiques de maladie de Crohm (Pr Cheli) faites sur une biopsie jéjunale à la sonde.

En conclusion de ce chapitre de diagnostic différentiel, nous voudrions souligner que, si un bilan biologique complet a été réalisé, la discussion se limite aux effections étendues du grêle entraînant une malabsorption et que les meilleurs éléments de cette discussion sont la radio, la biopsie jéjunale et, en dernier recours, l'évolution suffisamment prolongée.

Diagnostic de l'étendue de la malabsorption

Une fois la sprue non tropicale diagnostiquée, est-il possible d'envisager une évaluation de l'étendue de la malabsorption ?

Précisons tout d'abord ce que nous entendons par étendue. Bien sûr un diagnostic topographique serait envisageable puisqu'aussi bien on sait que certaines portions du grêle paraissent hautement spécialisées dans l'absorption de telle ou telle substance (*).

Mais il nous paraît beaucoup plus intéressant d'envisager les choses sous un angle de vue biologique, enzymatique. De même que dans les tubulopathies chroniques, s'il est intéressant de distinguer des affections du tube distal et du tube proximal, les progrès sont surtout venus de la description de déficits enzymatiques particuliers qui peuvent se présenter isolément ou se grouper de façons diverses.

Ce rapprochement — qui nous paraît profitable à plus d'un titre — nous semble poser clairement le problème : peut-on distinguer des sprues non tropicales dont le trouble de l'absorption est uniquement lipidique ou déborde sur les métabolismes protéiques et glucidiques ?

Un tel diagnostic ne peut être qu'ébauché à l'heure actuelle, mais il existe incontestablement des sprues non tropicales sans troubles protéiques (créatorrhée normale, test de Gordon négatif) ou glucidiques, et il impose, en tous cas, une investigation métabolique aussi poussée que possible pour permettre son élaboration future.

Enfin, le rapprochement nous paraît pouvoir être conduit encore plus loin pour étudier les rapports de la sprue avec l'entéropathie exsudative de Gordon et le syndrome de malabsorption des disaccharides de Weigers, Van de Kamer et Dicke.

Le tableau ci-contre montre comment ces rapports pourraient être envisagés : la sprue non tropicale avec troubles d'absorption complets ne serait que la forme majeure de cette « malabsorption » intestinale tout comme la maladie de De Toni, Debré, Fanconi est la forme majeure des « malréabsorptions » tubulaires congénitales.

(*) Duodénum et jéjunum proximal pour le fer ; jéjunum pour l'acide folique ; iléon pour la vitamine B_{12}...

Entéropathie exsudative primitive de Gordon et Sprue :

Si nous précisons « primitives », c'est pour éliminer les maladies bien différentes où un test de GORDON positif a été rapporté (gastrite hypertrophique de MENETRIER, maladie de CROHN, etc.).

« Mal-réabsorption » tubulaire rénale primitive	« Mal-absorption » intestinale primitive
Diabète aminé isolé (cystinurie, lysinurie...).	Entéropathie exsudative primitive de GORDON.
Diabète rénal sucré pur.	Mal-absorption des disaccharides.
Diabète calcique pur.	Notre observation Via (?).
———	Mal-absorption isolée de la Vit. B_{12}
etc...	etc... (?)
Maladie de DETONI, DEBRÉ, FRANCONI.	Sprue non tropicale avec mal-absorption complète.

On y a décrit les mêmes images radiologiques que dans la sprue, la même efficacité du régime sans gluten (*), il ne saurait donc être question d'établir de cloison étanche avec la sprue puisqu'aussi bien tous les intermédiaires ont été rapportés :

Maladie de GORDON sans stéatorrhée ; maladie de GORDON avec stéatorrhée ; sprue avec test de GORDON positif ; sprue avec test de GORDON négatif.

Cette énumération révèle bien que les deux termes moyens sont une seule et même maladie étiquetée différemment suivant l'importance de la stéatorrhée ou l'orientation de l'observateur.

Syndrome de malabsorption des dissacharides de Weijers, Van de Kamer, Dicke :

Ces auteurs ont rapporté au dernier Congrès de Gastro-entérologie (Leyden, avril 1960) trois observations de mal-absorption des disaccharides (épreuves biologiques d'absorption très complètes) et incriminent avec vraisemblance une absence congénitale d'invertase et de maltase.

La stéatorrhée qu'ils présentaient serait à leur avis secondaire (d'origine bactérienne), car formée par des acides gras à courte chaîne, volatils, séparés par chromatographie gazeuse.

(*) Le même pigment « céroïde » des muscles lisses intestinaux a été rencontré par SCHWARTZ et JARNUM.

Mais si l'on veut bien se rappeler que la saccharosurie est un signe biologique qui a été rapporté dans la sprue, on conçoit ici encore que toutes les formes de passage soient envisageables.

Malabsorption isolée de la Vitamine B 12 :

L'existence d'anémies parabiermériennes par malabsorption isolée de la vitamine B_{12} est aujourd'hui démontrée. Olmer, Mongin et Camatte rappellent à propos de cas personnels que deux malades de Herbert qui présentaient un test de Shilling perturbé et non corrigé par le facteur intrinsèque ont subi une investigation biologique minutieuse permettant d'affirmer le caractère isolé de la malabsorption de la vitamine B_{12}.

Enfin, nous voudrions évoquer la possibilité, à propos d'une observation personnelle dont nous ne nous cachons pas le caractère insuffisamment probant d'une

Entéropathie avec trouble isolé du métabolisme calcique :

Mlle V..., 25 ans, infirmière, nous consulte pour des poussées de diarrhée avec tétanie intense, authentifiée par un électromyogramme, et hypocalcémie. Dénutrition importante, pas d'anémie. Dosages chimiques des graisses fécales négatifs à 3 reprises. Test d'absorption de l'acide oléique : 1,6 % de la radioactivité ingérée est retrouvé dans les selles. Test de Gordon : 1,65 %. La diarrhée résiste aux traitements habituels ; les crises de tétanie répondent bien au Ca + AT 10, mais reprennent dès qu'on suspend ce traitement.

La biopsie jéjunale n'a pu être pratiquée car la sonde n'a pu franchir l'angle duodénojéjunal (la spasmophilie de notre malade n'y est sans doute pas étrangère).

Mise au régime sans gluten : arrêt définitif des troubles depuis 4 mois, et reprise de 3,500 kg.

Cette observation nous semble pouvoir poser le problème de l'existence d'entéropathie avec malabsorption isolée du calcium (le test de Gordon est positif, mais faiblement).

Mais seule une étude au calcium marqué, comme le firent Fink et Laslo, pourrait nous en apporter la preuve. Néanmoins, l'âge de cette jeune fille nous paraît contre-indiquer la méthode (*).

En conclusion : il existe incontestablement un groupe d'affections caractérisées par un trouble de l'absorption de tel ou tel métabolite. Il paraît actuellement indispensable de les étudier de manière aussi complète que possible sur le plan biologique et anatomique (biopsie jéjunale) pour préciser leur rapport avec la sprue.

(*) Nous ne nous cachons pas toute la part d'interprétation qui entre dans cette conclusion (l'éventualité d'une banale allergie au blé, dont M. Sarles a bien montré la fréquence, n'est pas exclue) mais le problème méritait d'être posé.

Quelques Problèmes Nosologiques

Chemin faisant, les principaux problèmes nosologiques ont été abordés :

1° La sprue se sépare nettement des *syndromes spruiformes*, d'où le rejet de termes impropres, car trop vagues, lorsqu'on parle de sprue (tel que « syndrome de malabsorption »).

2° L'individualisation d'une *jéjuno-iléite chroniqne stéatogène* nous paraît détestable si l'on veut, par ces termes, caractériser l'origine infectieuse de la sprue et pour le moins contestable, si l'on veut individualiser une affection voisine mais différente, nous y avons déjà insisté.

3° C'est du côté des maladies voisines, telle que l'*entéropathie exsudative primitive de Gordon* ou le *syndrome de malabsorption des disaccharides* que les frontières sont le moins tranchées, mais nous avons longuement envisagé ces faits dans le chapitre ci-dessus.

Il ne nous reste donc plus, à notre sens, qu'à poser

4° Le problème de l'unité des trois formes de stéatorrhée idiopathique, à savoir la sprue non tropicale, la sprue tropicale et la maladie cœliaque (maladie de Gee, Herther, Heubner).

Déjà Thaysen s'était fait le champion de cette unité. Mais plus récemment, la biopsie jéjunale, en montrant leur substractum anatomique commun et apparemment spécifique, a reposé le problème d'une parenté déjà bien probante sur les plans clinique et biologique.

Pourquoi alors avoir entrepris la description isolée de la sprue non tropicale ?

Bien sûr, une raison pratique avant tout nous y a poussé : nous n'avons qu'une expérience bien faible de la maladie de Gee et aucune de la sprue tropicale.

Mais aussi parce que des différences demeurent :

Non pas tant entre sprue non tropicale et maladie de Gee, l'une paraissant bien le prolongement de l'autre, ou la traduction retardée — pour des raisons que l'on ignore mais le fait est fréquent en pathologie humaine — du même trouble physiopathologique, qu'entre sprues tropicale et non tropicale.

Dans la forme tropicale,

— les lésions biopsiques sont plus intenses, surtout au microscope électronique (cellules de l'épithélium abrasées ou amputées...) ;

— les lésions cutanéo-muqueuses de carence vitaminique plus nettes ;

— l'anémie plus souvent mégaloblastique ;

— et surtout deux caractères les distinguent :

  — l'efficacité plus complète de l'acide folique qui, joint au rapatriement, vient rapidement à bout, dans la plupart des cas, de la maladie ;

  — les conditions étiologiques bien spéciales : il existe des « foyers », souvent très localisés géographiquement (cf. le rapprochement fait par Frazer entre la Jamaïque et Porto-Rico, ou entre Singapour et Hong-Kong) qui a fait incriminer avec quelque vraisemblance le rôle d'intolérances alimentaires (peut-être à des graisses rancies).

ÉTUDE ANATOMO PHYSIOPATHOGÉNIQUE

A. - **Les faits anatomopathologiques**

B. - **Les problèmes physiopathologiques**

C. - **Les hypothèses pathogéniques**

A. - Les faits anatomo-pathologiques

Depuis les travaux de THAYSEN, attribuant les lésions intestinales rencontrées à l'autopsie à la nécrose cadavérique, très rapide à ce niveau, les cliniciens s'étaient peu à peu désintéressés de ce chapitre. Bien sûr ils faut relever quelques protocoles anciens d'autopsies précoces, comme ceux de JUSTI ; le remarquable travail de POURSINES et DUBARRY, etc., mais dans l'ensemble, les documents anatomiques valables demeureront rares jusqu'en 1954. A ce moment, PAULLEY J.W., en apportant le matériel frais de biopsies opératoires, montrant des lésions indiscutables, devait donner un nouvel élan à ces études. BUTTERWORTH C.E. et PEREZ SANTIAGO d'une part, CULVER J.A., STRAUSS E. et JONES C.M. d'autre part, le suivirent dans cette voie chirurgicale, mais c'est la découverte de Margot SHINER qui consacra définitivement ce retour aux travaux anatomiques (mise au point de sa sonde à biopsie jéjunale par voie orale en 1956).

Aujourd'hui, les faits anatomiques doivent donc être décrits dans deux chapitres différents :

— Les autopsies précoces,
— Les biopsies du grêle par voie buccale.

Les premières restent encore rares (ce qui nous détermine à rapporter en détails le protocole d'une autopsie, effectuée une heure après le décès : notre obs. 2).

Par contre, le matériel biopsique est devenu important et s'accroît sans cesse.

Les lésions anatomiques découvertes à l'autopsie précoce

Nous verrons successivement : les données de la littérature et les données d'un protocole d'autopsie précoce personnelle

A. - Les données de la littérature :

Nous nous sommes inspirés, pour la rédaction de ce chapitre, essentiellement du rapport de Bœls et Tverdy, du protocole de Poursines et Dubarry, de celui tout récent de Gallus et Dustin.

Nous répéterons qu'il convient de n'utiliser que des autopsies précoces (pas plus de 3 ou 4 heures après le décès pour notre climat).

I. — LES LESIONS DE LA PAROI INTESTINALE

1) Répartition des lésions.

— Elles sont constantes au niveau du grêle (et prédominent souvent au niveau de l'iléon).
— Elles sont fréquentes mais inconstantes au niveau du côlon. Elles semblent quelquefois y prédominer (Rosenthal ; Cordier, Morenas et Croizat).
— Elles sont rares au niveau de l'estomac (Gallus ; Poursines).
— Mais partout elles revêtent un aspect à peu près similaire.

2) Description macroscopique.

Deux types de lésions, soit isolées, soit plus souvent associées chez un même malade en un panachage polymorphe, peuvent être constatées à l'ouverture de la cavité péritonéale :

— *Un aspect atrophique :* déjà constaté en 1913 par Justi au cours d'une autopsie précoce : intestin fixé par le formol 10 minutes après le décès (il est vrai qu'il s'agissait d'une sprue tropicale, mais le fait a été constaté dans la sprue non tropicale). Paroi amincie, « comme du papier », le plus souvent associée à des distensions segmentaires des anses.

— *Un aspect hypertrophique :* la paroi intestinale est épaissie au niveau de toutes ses tuniques ; le calibre de l'intestin est souvent réduit à ces niveaux. Des aspects de « zone de contraction » ont été rapportés.

A l'ouverture de l'intestin, la muqueuse présente des aspects variables :

— soit aspect pratiquement normal (et les lésions ne seront qu'histologiques) ;

— soit aspect atrophique : le plus fréquent, semble-t-il : les valvules ont disparu ; la paroi intestinale est finement granitée ;

— soit aspect hyperplasique, congestif : plis circulaires accentués, œdème, petit pigmenté échymotique, ou même hémorragies interstitielles ;

— soit ulcérations : plus ou moins nombreuses. Le plus souvent peu profondes, leur taille varie d'une tête d'épingle à quelques millimètres de diamètre. Elles sont bien limitées. Comme Gallus et Dustin, nous ne les avons retrouvées que sur le grêle, mais elles ont été fréquemment rencontrées sur le côlon, jamais sur l'estomac.

Elles sont peut-être à l'origine des sténoses cicatricielles et des péritonites par perforations (Bœls et Tverdy).

3) Descriptions microscopiques.

a) *Au niveau de la muqueuse :*

— *Les ulcérations* sont le plus souvent très superficielles, ne dépassent pas la muqueuse. Elles sont entourées d'une réaction inflammatoire qui peut être prononcée et intéresser les plans profonds.

— On rencontre constamment des *lésions inflammatoires.* Dans son observation, Poursines n'en signale que sur le côlon. La majorité des auteurs les ont remarquées au niveau du grêle. Il s'agit d'infiltrats qui peuvent être très denses et désorganiser totalement la structure de l'organe, et même s'étendre dans les plans adipeux du méso. Ils sont constitués de lymphocytes, de nombreux plasmocytes et de quelques polynucléaires éosinophiles.

— Bœls et Tverdy signalent la présence dans la muqueuse d'un pigment hémosidérinique dont la signification est obscure.

b) *La sous-muqueuse* est quelquefois le siège de lésions inflammatoires extensives à partir de la muqueuse. On y rencontre souvent vaso-dilatation et œdème. Stout met en

évidence des lésions des cellules nerveuses, qui ont été décrites également par Roger. D'après Snell (1939), Lucksch et Sachs (1937) et Golden Ross (1945), ces lésions seraient dues à l'hypoprotidémie et ce dernier les rapproche de l'œdème hypoprotidémique de la sous-muqueuse signalé dans les néphroses.

c) *Les tuniques musculaires* sont peu modifiées, hypertrophiques ou atrophiques, surtout aux stades avancés de la maladie. Bœls et Tverdy attirent l'attention sur la présence d'un pigment brun du type de la lipofuscine, qui ne donne pas les réactions du fer, localisé au niveau des fibres musculaires et de la muscularis mucosæ. Une étude à ce sujet est faite en 1946 par Pappenheim et Victor, et en 1949 par Tverdy, Frœlich et Fierens qui pensent que ce pigment est dû à un trouble protéique et à une avitaminose E.

II. — LES LESIONS MESENTERIQUES

Inconstantes, elles peuvent être ici encore de type atrophique ou hypertrophique.

1) Une atrophie presque complète de l'appareil lymphoïde a été rapportée par Poursines et Dubarry.

2) Un aspect hypertrophique est plus fréquemment rencontré. Les ganglions sont de volumes variables ; nous avons trouvé une huitaine d'entre eux près du bord mésentérique, ressemblant à de gros grains de raisin de muscat dont ils avaient la coloration.

Ils peuvent être très volumineux : Gallus et Dustin pensent qu'il s'agit là de lésions terminales, dues à une longue évolution de la maladie.

3) Microscopiquement, les ganglions modifiés prennent un aspect « tumoral », perdant leur architecture normale : les centres germinatifs ne sont plus reconnaissables et la capsule est imprécise. Ils sont constitués d'une plage uniforme d'éléments inflammatoires de type lymphoplasmocytaire.

Parfois on peut voir, par place, se dessiner de petits foyers de désintégration cellulaire et des micro-abcès.

III. — AUTRES LESIONS VISCERALES

1) *Au niveau du foie :*

— Outre la stéatose bien classique (présente dans le foie de M^me^ Tex...),

— Poursines et Dubarry ont décrit des lésions de type cirrhotique chez leur malade autopsié. La sclérose systé-

matisée et mutilante que présentait notre cas ne peut être mise sur le compte de l'hépatite à virus terminale (début de l'ictère 8 jours avant la mort).

— Il y a donc tout lieu de penser que stéatose et cirrhose sont bien deux degrés différents d'une même atteinte nutritionnelle.

— Gallus et Dustin décrivent « de petites zones de nécrose débutante infiltrée de polynucléaires d'aspect embo lique » qu'ils rapprochent des ulcérations du grêle. Il semble qu'une telle explication puisse être évoquée à propos d'autres lésions, en particulier rénales (décrites par Poursines).

2) *Au niveau du pancréas :*

Strictement normal dans le cas de notre malade, où cependant on rapporte des lésions des deux tissus :

Exocrine : Poursines signale une perturbation de la structure tubulo-acineuse du pancréas exocrine.

Endocrine : Gallus et Dustin découvrent une micropolynésie isolée.

3) *Les surrénales :*

Le plus souvent normales (elles ont été très étudiées au temps de l'hypothèse de Verzar sur l'absorption des graisses).

Des lésions indiscutables (œdème, congestion ou au contraire aspect atrophique) ont été rapportées, notamment par Demole, par Poursines et Dubarry. Nous rappellerons le travail classique de Dies Ribas et Hernandez Morales.

Poursines a rencontré une hyperplasie de la médullaire.

4) *La thyroïde :*

Des lésions d'aplasie régressive ont été assez fréquemment rapportées. Nous avons même trouvé un tel aspect de « mise au repos physiologique » de la glande.

5) *Les parathyroïdes :*

Hyperplasiques dans le cas de Poursines, nous avons déjà signalé la possibilité d'adénomes.

6) *L'hypophyse :*

— Bien peu de protocoles comportent son examen.

— Celui de Poursines ne mentionne qu'une prolifération névroglique au niveau de la pars nervosa).

— Nous avons trouvé des lésions de la pars anterior décrite plus bas.

En conclusion de ces données nécropsiques, nous pennsons que l'on peut classer les lésions en les rattachant, de manière un peu schématique, à 4 processus :

1) *Atrophie intestinale.*

2) *Inflammation non spécifique*, sans doute tardive,
   — pouvant infiltrer toute la paroi intestinale et les ganglions,
   — pouvant emboliser dans différents viscères, foie, rein...).

3) *Sclérose nutritionnelle* (foie, pancréas...).

4) *Altérations des glandes endocrines* à type d'hypertrophie ou d'atrophie qui nous paraissent bien expliquer les deux phases physiopathologiques du retentissement endocrinien de la sprue (pathologie d'épuisement).

B. - **Protocole d'une autopsie précoce personnelle :**

Nous avons effectué l'autopsie de M^me^ Tex... (obs. 2) dans l'heure qui a suivi le décès. Voici le compte rendu nécropsique de notre ami le Docteur Lieutaud (Laboratoire d'Anatomie pathologique du Professeur Payan).

NECROPSIE : *M^me^ Tex...* (obs. 2).

Macroscopie : autopsie pratiquée une demi-heure après la mort.

A l'ouverture de l'abdomen, il n'y a ni ascite ni liquide hémorragique.

L'intestin, de couleur normale, présente des irrégularités de calibre. On note, en effet, l'alternance de zones dilatées sur 10 à 15 cm, d'autres normales. Il existe quelques adhérences entre l'iléon moyen et le côlon sigmoïde.

Le côlon, dans son ensemble, paraît normal.

L'estomac et le duodénum ne présentent pas de caractères pathologiques.

A l'ouverture du tube digestif, la muqueuse gastrique présente des plis épais par places, alternant avec des zones lisses qui prédominent au niveau du pylore. On ne note pas de modifications de la muqueuse duodénale. Au niveau du jéjunum, on note déjà la raréfaction des plis de la muqueuse. L'iléon est le siège de modifications de l'épaisseur de la paroi. Celle-ci atteinte quelquefois 2 mm. Elle est rigide, de couleur blanc nacré, dépourvue de plis. On note la présence d'ulcérations de la taille d'une tête d'épingle de 2 ou 3 mm. de diamètre. Ailleurs, la muqueuse est d'épaisseur normale, elle est souple, sans caractère pathologique évident.

On note, d'autre part, la présence de volumineuses adénopathies mésentériques, les plus grosses atteignant la taille d'un œuf de pigeon ; elles sont englobées dans une gangue scléro-inflammatoire qui est à l'origine d'adhérences. Ces ganglions sont de couleur rouge vineux.

Le foie est lisse, non augmenté de volume, de couleur jaunâtre.

La rate est normale.

Les voies biliaires extra-hépatiques sont augmentées de calibre, la vésicule est volumineuse. Pas de rétrécissement du bas cholédoque.

Les reins apparaissent normaux. La décapsulation se fait facilement.

La thyroïde est normale.

L'hypophyse est de taille normale.

Histologie.

A) *L'intestin grêle.*

Les lésions les plus évidentes se trouvent situées au niveau de l'iléon moyen. Elles se rencontrent déjà sur les fragments prélevés dans les zones d'amin-

cissement de la muqueuse : celle-ci est atrophique. Les villosités sont encore visibles mais larges et courtes, souvent dépourvues d'épithélium de recouvrement. Le chorion est le siège d'une inflammation lympho-plasmocytaire qui englobe quelques formations glandulaires.

Au niveau des zones où la muqueuse est épaisse, ces lésions sont extrêmement accusées ; la muqueuse est totalement érodée et l'inflammation intéresse toute l'épaisseur de la paroi qu'elle déborde pour se prolonger dans le méso.

B) Les ganglions mésentériques ont une architecture bouleversée par la disparition de la structure folliculaire. Ils sont le siège d'un processus inflammatoire où l'on reconnaît des nappes de plasmocytes et quelques poly-éosinophiles : cette inflammation dépasse la capsule qui est souvent mal visible. On note l'existence de petits foyers de désintégration cellulaire sans suppuration vraie.

C) Nous retrouvons au niveau de l'estomac et du cœcum des lésions inflammatoires comparables avec atrophie de la muqueuse.

D) Au niveau des reins, il n'y a pas de lésions de néphrite. Les glomérules sont normaux. Les tubes sont conservés. Le tissu interstitiel est le siège de quelques rares foyers de type lymphocytaire.

E) Le foie est extrêmement remanié. Il présente une inflammation lymphocytaire très apparente.

Il existe d'autre part des lésions centro-lobulaires représentées par une dissociation des trayées par de l'œdème.

Il existe même des images de nécrose centro-lobulaires. Les cellules hépatiques sont le siège quelquefois d'une surcharge stéatosique qui prédomine en périphérie des lobules. Elles englobent, d'autre part, une quantité notable de pigments que l'on retrouve également au niveau des éléments kupfériens.

F) La thyroïde présente quelques images d'insuffisance fonctionnelle traduite par une dilatation modérée des vésicules dont la colloïde est pâle, pauvre en images de résorption. La glande est lobulée par quelques tractus conjonctifs ; on ne note pas de lésions inflammatoires à son niveau.

Les coupes intéressant l'hypohyse ne nous montrent pas de modifications pathologiques notables de la *pars nervosa*. On met en évidence dans l'antéhypophyse une augmentation du nombre des cellules éosinophiles qui réalisent souvent des plages constituées essentiellement de ces éléments.

Il existe un certain degré d'hypertrophie cytoplasmique qui leur donne l'aspect globuleux.

En conclusion, il semble que ces images puissent se résumer ainsi :

Processus inflammatoire souvent très accusé du tube digestif, prédominant au niveau de l'iléon où il aboutit à une atrophie de la muqueuse ; inflammation discrète du parenchyme rénal. Lésion de cirrhose d'une part, lésion d'hépatite aiguë avec ictère, d'autre part, au niveau du foie.

La thyroïde présente des signes d'insuffisance fonctionnelle.

L'hypophyse, au contraire, est le siège d'images d'hyperplasie des éléments éosinophiles.

Les Lésions Anatomiques fournies par la Biopsie Jéjunale

Après avoir donné quelques précisions sur les sondes à biopsie, nous suivrons le même plan que dans le chapitre précédent :

— Les données de la littérature.

— Nos documents personnels.

Mme Tex... (obs. 2), autopsie précoce :

Noter l'aspect atrophique du grêle et les adénopathies en « grains de muscat » du bord mésentérique.

Les différents types de sonde utilisés :

Toutes sont constituées par une capsule métallique dans laquelle joue un couteau mobile venant sectionner le petit morceau de muqueuse attiré par aspiration et faisant hernie dans la capsule.

Elles peuvent toutes se ramener à 2 types :

• *La sonde Margot Shiner :* simple amélioration du tube de Wood et de la sonde à biopsie duodénale de Royer.

Le couteau est tiré dans le sens axial de la sonde par un fil tracteur métallique.

Nous lui préférons celle de Brandborg, Rubin et Quinton (Seattle) car elle nous permet de pratiquer 3 à 4 biopsies en une seule séance (il n'est pas souhaitable d'en prélever davantage, car elles sont alors détériorées par tassement). La proportion des biopsies infructueuses est infime.

• *La sonde de Crosby :* que nous n'avons jamais eue entre les mains, mais dont Cheli et col. ont confectionné un dérivé nous semble-t-il, plus satisfaisant et dont ils ont bien voulu nous confier un exemplaire.

Dans ce type de sonde, le couteau est mû par un ressort et se déplace dans un plan perpendiculaire à la capsule. Le déclenchement se fait dans la sonde de Crosby, par l'aspiration elle-même (soulevant une membrane élastique), par l'intermédiaire d'un piston poussé par air dans le cas de la sonde de Cheli.

Gros avantage sur le type précédent : la suppression du fil tracteur permet une biopsie à un niveau quelconque du grêle. Inconvénient sérieux : une seule biopsie peut être pratiquée. Il restait donc à concilier les deux types de sonde, c'est ce qu'a réalisé semble-t-il l'Ecole de Seattle (mais nous ignorons tout de leur sonde à déclenchement hydraulique).

A. - **Les données de la littérature :**

1) Les lésions rencontrées en microscopie optique.

Le matériel d'étude est un fragment de muqueuse intestinale mesurant 4 à 10 mm de long suivant la sonde utilisée. La prise biopsique doit intéresser la muscularis mucosæ et doit être incluse correctement pour obtenir des plans de coupe interprétables, parfaitement perpendiculaires à celle-ci.

Les auteurs ont étudié :

— La hauteur et la largeur des villosités,
— L'épaisseur de la muqueuse au-dessous des villosités,
— L'aspect des cellules épithéliales des villosités et des glandes,
— Le nombre de mitoses,

— La nature et l'intensité de l'infiltration inflammatoire du chorion.

L'Ecole italienne de Gênes (A. Fieschi et R. Chelli) est extrêmement prudente sur l'interprétation des images et insiste sur le fait que la muqueuse peut présenter des variations physiologiques ou d'artéfact (plan de coupe mal orientée). Ces modifications n'ont de valeur que si elles sont retrouvées de façon constante sur plusieurs échantillons.

a) *La hauteur des villosités.*

Shiner distingue :

— Des atrophies totales : villosités abrasées (complètement disparues).

— Des atrophies sub-totales, dans lesquelles les villosités ont une hauteur inférieure à 100 microns, alors qu'elle est normalement de 400.

— Des atrophies partielles si elles ont entre 100 et 300 microns de long.

b) Cette diminution de hauteur des villosités va de pair avec leur *élargissement.* Leur largeur moyenne est supérieure à 180 microns ; elles sont tassées, prennent un aspect en massue, raccourcies, élargies et plates. Elles sont moins nombreuses et plus espacées. Certains auteurs ont décrit des ponts entre deux villosités.

c) Ces modifications s'accompagnent d'un *épaississement de la muqueuse,* qui dépasse 200 microns, avec hyperplasie des glandes, épaississement mesuré de la muscularis mucosæ à l'orifice des glandes de Liberkun, à la base des villosités. Les glandes de la muqueuse apparaissent comme isolées dans le chorion.

d) *Les cellules épithéliales* des villosités sont irrégulières et deviennent cubiques. On note au niveau des glandes de nombreuses cellules muqueuses ; les mitoses sont assez fréquentes, les noyaux sont souvent pâles et volumineux et perdent leur alignement régulier, le cytoplasme est fermement vacuolisé. Margot Shiner décrit une hyperplasie glandulaire (très nette chez M^me^ Bl..., obs. 4) et une augmentation du nombre des mitoses (compté sur 1.000 cellules glandulaires, elles atteignent 8,8 % au lieu de 6,5 % chez les témoins normaux). Elle incrimine à l'origine de tels faits une durée de vie moins grande de ces éléments. Il y aurait une régénération accrue et l'hyperplasie glandulaire pourrait se rapprocher de l'hyperplasie médullaire dans une anémie. (Rappelons que les cellules des villosités ne se multiplient pas et qu'elles montent, à la façon d'un escalier roulant, des glandes de Liberkun).

e) *Le chorion de la muqueuse* est constamment le siège d'une infiltration inflammatoire anormale. Elle est surtout

constituée de lymphocytes, mais on y rencontre de nombreux plasmocytes et des polynucléaires éosinophiles. Les vaisseaux y sont congestifs. Si l'on signale l'existence de quelques cellules histiocytaires chargées de lipides, elles sont toujours en petit nombre et ces images ne peuvent pas être confondues avec les aspects caractéristiques de la maladie de Whipple.

2) Les lésions vues au microscope électronique.

• Cette technique a été employée par Zetterquist et Hendrix ; par Hartman et col.

• Les micro villies présentent, en miniature, les mêmes lésions que les villosités : elles sont raréfiées, épaissies, raccourcies (aspect clairsemé et rabougri).

• D'autre part, on note des lésions des mitochondries.

3) Problème de la réversibilité des lésions.

Si les lésions décrites paraissent parfois réversibles dans le cadre des maladies cœliaques de l'enfant, le fait est beaucoup plus controversé chez l'adulte.

La majorité des auteurs concluent à l'irréversibilité des lésions, mais des améliorations ont été apportées : Rubin et col. au microscope optique ; Zetterquist, Hartman, au microscope électronique...

4) Etude critique de la méthode : ses limites.

Si la méthode des biopsies jéjunales jouit d'une grande faveur dans les pays anglo-saxons, il nous semble qu'elle comporte néanmoins des limites. Il faut certainement tenir compte de plusieurs faits :

a) *La biopsie est un prélèvement limité.*

• Préjuger de l'état de toute la muqueuse du grêle à partir d'un fragment de 10 mm nous paraît exposer à des outrances (certains auteurs d'outre-Atlantique calculent la surface d'absorption à partir de leurs biopsies).

• De même il nous paraît difficile — quand on connaît les variations des lésions suivant la topographie (cf. les données nécropsiques) d'affirmer que des prélèvements itératifs portent sur les mêmes lésions. Les travaux sur l'amélioration par le régime sans gluten - - souvent suggestif sur les clichés présentés — sont de ce fait sujets à caution.

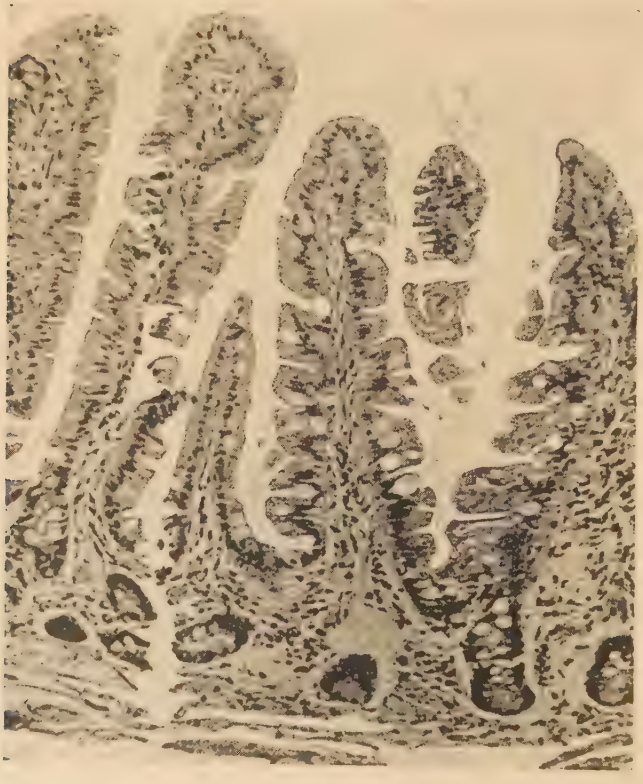
b) *Des artéfacts sont possibles.*

• Rappelons en particulier que toute section tant soit peu oblique raccourcit artificiellement villosités et microvillosités.

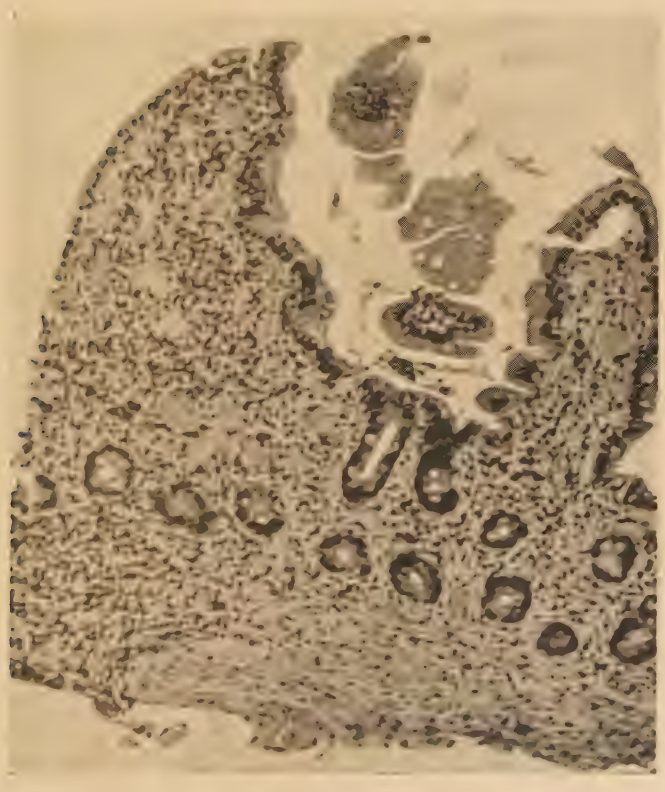
• Il est logique de penser que les mouvements de pompage des villosités puissent créer également des artéfacts.

c) *Des biopsies normales ont été rencontrées dans la sprue non tropicale*, notamment par Culver et col., par Shiner, par

M. Pot. — Témoin normal.



Mme Tex... (Obs. 2)
(Voir interprétation du Dr Lieutaud dans le texte)



l'Ecole d'Utrecht (communication personnelle de LEVENBERGEN). Ceci peut s'expliquer de deux manières :

— ou bien parce que les lésions sont au tout début (déficit enzymatique pur ?). Ceci ne pourra être affirmé que par des biopsies étagées iléales et jéjunales suffisamment nombreuses.

— ou bien parce que les lésions sont situées en aval du jéjunum proximal biopsié (rappelons que le cas de POURSINES et DUBARRY présentait à l'autopsie une disposition des lésions de ce type).

d) *Des biopsies pathologiques ont été rapportées en dehors* de la sprue : en particulier par SHINER chez des gastrectomisés, mais il s'agit là en fait de cas explicables ; ce fait, joint aux dosages parfois perturbés des tests d'absorption de l'acide oléique marqué, semble montrer que certaines gastrectomies entraînent une véritable « entéropathie » (en dehors de l'effet de shuntage duodénal, sans doute plus souvent impliqué).

Si l'on excepte ces cas, les lésions paraissent relativement spécifiques car un nombre très important de témoins a été biopsié à l'heure actuelle par de nombreuses équipes.

5) PERSPECTIVES D'AVENIR.

Des travaux encore en cours d'élaboration et non publiés montrent bien l'intérêt de ces biopsies. Nous avons surtout en vue ceux de l'Ecole de RUBIN sur les lésions déclenchées au niveau de l'iléon par instillation de gluten chez un sujet en rémission par régime d'exclusion (des lésions apparaîtraient très rapidement) et sur les prélèvements étagés sur toute la longueur du grêle qui permettront une meilleure connaissance de la répartition exacte des lésions.

Des études de biochimie cytologique devraient apporter une meilleure compréhension du mécanisme physiopathologique en cause.

En conclusion, on voit qu'à condition de ne pas s'en tenir à des lésions trop fines et discutables, la biopsie jéjunale est une excellente méthode de diagnostic et de recherche.

B. - **Nos documents personnels :**

Biopsie jéjunale (M^me^ Tex... - obs. 2). Interprétation du D^r^ LIEUTAUD :

La prise biopsique intéresse toute l'épaisseur de la muqueuse, y compris la *muscularis mucosae*. Cette muqueuse est le siège de lésions qui sont :

1) une diminution de la hauteur des villosités ;
2) une raréfaction de ces villosités : il existe par places un aspect d'abrasion de la muqueuse ;
3) un élargissement de ces villosités qui ont quelquefois deux fois la largeur de la normale ; elles sont trapues et ébauchent des images en massue. La muqueuse elle-même de la muscularis, à la base des villosités, est augmentée d'épaisseur. Il n'y a pas de cul-de-sac glandulaire profond. Il existe une inflammation du chorion de la muqueuse représenté essentiellement par des lymphocytes.

M. Co... (obs. 3) : Villosités rabougries ; muqueuse « abrasée » du côté gauche. Inflammation d'un chorion légèrement épaissi.

Ci-contre : →

Deux aspects différents sur une même biopsie.

En haut : noter surtout l'épaisissement de la muqueuse et la prolifération considérable des glandes de li eberkun.

En bas : aspect plus « atrophique ». Chorion très inflammatoire.

M^me^ Bl... (obs. 4)

B. - Les problèmes physio-pathologiques

Chemin faisant, nous avons eu l'occasion d'évoquer certains problèmes physiopathologiques bien particuliers : ceux que posent les manifestations hépatiques de la sprue, l'insuffisance pancréatique externe secondaire, l'anémie, les signes radiologiques. Aussi nous nous limiterons à 3 questions dont l'importance nous paraît plus immédiate dans le cadre précis de notre sujet. Ce sont :

— Les mécanismes de production de la stéatorrhée.
— Le mécanisme de l'action pathogène du gluten.
— Le mécanisme des lésions anatomiques.

I. - MÉCANISME DE PRODUCTION DE LA STÉATORRHÉE

L'origine de la stéatorrhée mérite quelque discussion. Certes, elle s'explique par la mauvaise absorption des graisses alimentaires ou exogènes ; c'est l'évidence. Mais la constatation fréquente de bilans lipidiques négatifs, le malade rejetant plus de graisses qu'il n'en ingère, montre que la malabsorption ne saurait répondre à tout.

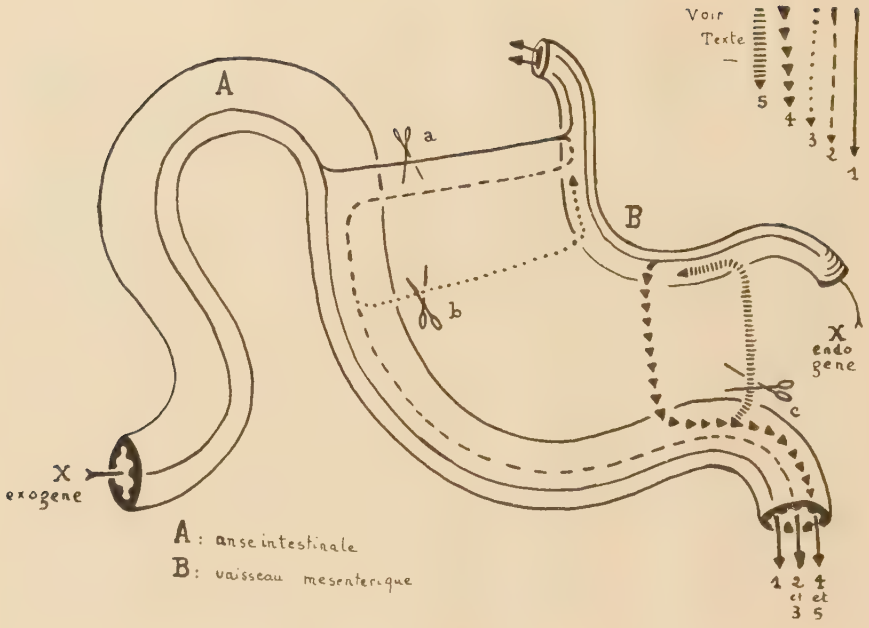
Sur le plan théorique, trois explications doivent donc être étudiées successivement (nous n'envisagerons pas l'origine biliaire, insoutenable : cf. thèse M^me^ Nicolas-Goux).

A. - Origine exogène : la malabsorption lipidique :

Voir le tracé 1 et le blocage a du schéma théorique ci-contre de l'absorption d'une substance x.

Elle est évidente ; le test d'absorption des graisses marquées en est une illustration schématique et permet d'en jauger l'importance.

De la physiologie de l'absorption des graisses, nous rappellerons simplement que les travaux récents ont confirmé la théorie particulaire de Frazer. Nous renvoyons en particulier aux belles photos de Palay, qui montrent au microscope électronique la réalité physiologique des canaux de Baker : les globules de graisses, finement émulsionnés, pénètrent entre deux microvillies par pinocytose, se « tunnellisent » un chemin à



travers le cytoplasme, empruntent au passage le trajet de l'appareil de Golgi et viennent aboutir dans un espace intercellulaire pour gagner le chylifère au travers du chorion sous-jacent.

Mais à l'opposé, ces travaux modernes ont également montré que la cellule épithéliale jouait un rôle actif de synthèse dans cette absorption, élaborant en particulier des phospholipides : c'est même devenu un moyen de se procurer des phospholipides physiologiques marqués que de faire absorber du phosphore radioactif et des lipides à un animal dont le canal thoracique est cathétérisé (Mc Candles et Zilversmith) ou à un malade présentant une ascite chyleuse (Eder).

Par ailleurs Turner, entre autres, a montré que la méthionine augmentait l'absorption des lipides au niveau cellulaire.

On conçoit que la malabsorption puisse faire intervenir deux mécanismes intimes :

un blocage enzymatique : une carence en diastase cellulaire trouble la synthèse des phospholipides ou l'élaboration de lipoprotéines qui, on le sait, hérissent le globule de triglycéride qu'est le chylomicron.

Ce trouble biochimique est fort probable, nous en retrouverons plus loin l'argumentation.

un blocage histopathologique, anatomique : les lésions que

nous avons envisagées au chapitre précédent, au niveau du chorion notamment, jouent peut-être un rôle de barrage, du moins à un stade avancé de la maladie, rentrant alors dans le cadre des malabsorptions par trouble de la phase distributive (comme le tabès mesaraïca).

Quoi qu'il en soit de la nature biochimique ou histopathologique de ce blocage, il nous semble que les biopsies jéjunales en période d'absorption lipidique devraient apporter des éclaircissements prochains. (Nous verrons plus loin que des études d'aminopeptidase cellulaires ont déjà été effectuées).

B. - **Origine bactérienne:**

Il est classique de distinguer avec Frazer dans les graisses fécales des acides gras à longue chaîne d'origine alimentaire (dosable par chromatographie sur colonne d'acide silicique aujourd'hui) et des acides gras à courtes chaînes, volatiles, d'origine bactérienne, dosables par chromatographie gazeuse (Weigers et Van de Kamer).

En fait, il existe bien peu de travaux expérimentaux précis sur la question, mise à part l'étude des variations des graisses fécales chez des animaux ingérant des antibiotiques (Holasek, etc.), mais l'action de ceux-ci est certainement complexe puisque Krondl et Vavrim Kowa ont montré, en 1960, que les tétracyclines possédaient une action « antilipase » *in vitro* et *in vivo*.

Webb, James et Kellok ont montré récemment chez un sujet normal et chez un sujet stéatorrhéique à balance lipidique négative, que les bactéries ne synthétisaient pas d'acides gras, mais les modifiaient seulement (adjonction à des selles fraîches mises en incubation aérobie, ou anaérobie, de groupements acétate marqué au C14 ou d'acide C14 carboxystéarique).

Ainsi, si les bactéries transforment indiscutablement les graisses du tractus digestif (Chipault l'avait déjà montré), leur rôle de synthèse est beaucoup plus discutable, du moins sur le plan quantitatif.

C. - **Origine endogène : la sécrétion lipidique :**

Les graisses plasmatiques peuvent-elles traverser la paroi intestinale (tracé 4 et blocage c du schéma) et expliquer la stéatorrhée ? Cette question rejoint un problème d'ordre plus général auquel elle est intimement liée et qui est non moins controversée : celui de la « sécrétion » physiologique des lipides par l'intestion.

En effet, si cette sécrétion était prouvée, la malabsorption

ci-dessus envisagée suffirait à expliquer tous les troubles, les graisses endogènes n'étant pas mieux réabsorbées que les graisses exogènes. (Il paraît bien improbable d'envisager l'association d'une hypersécrétion à une malabsorption [*].)

Il existe des arguments « par analogie » : outre que les mécanismes de sécrétion-réabsorption apparaissent aujourd'hui comme très répandus dans l'organisme (néphron, tube sudoripare, etc.), nous envisageons surtout ici la possibilité de passage de grosses molécules à travers la barrière intestinale normale (le test de Gordon normal ne donne pas un chiffre nul mais inférieur à 1,5 %).

D'autres sont déductifs : nous voulons parler de l'opposition entre les travaux montrant que l'absorption des graisses débute très haut dans le grêle (Borgstrom ; Turner, etc.) et ceux qui révèlent le rôle majeur de l'iléon dans l'absorption des graisses par étude des effets des résections intestinales limitées : soit chirurgicale chez l'homme (Pietz[e]; Kalzer et col., etc.), soit résections expérimentales chez l'animal (les travaux de Loran et col., de Benson et col., mettent au premier plan le rôle du troisième quart du grêle, ce qui concorde avec le maximum des troubles radiologiques de la sprue, nous semble-t-il).

Il semble donc logique de faire intervenir entre ces deux zones topographiques un phénomène de sécrétion.

D'autres enfin, les plus valables, sont d'ordre expérimental. Nous ne ferons que rappeler les travaux de Sperry et col., de Knœbel et Nasset ; de Shapiro et col., renvoyant au livre de Deuel ou à la thèse de M[me] Nicolas-Goux, pour nous limiter à trois expérimentations :

Celle de Peretti, datant de 1933, retrouvant dans la lumière d'une anse isolée (fistule de Thiry-Vella) chez le chien, des graisses iodées ingérées. (Il est vrai que ces expériences ne prouvent que le tracé 2 de notre schéma : c'est-à-dire la sécrétion de graisses qui viennent d'être ingérées.)

Tidwell, Dunkelberg, Wood et Burr ont montré, chez le rat, qu'il se produisait, dès les premiers centimètres du grêle, une absorption de graisses marquées au carbone C14 et une dilution lipidique de ce matériel ; rejetant l'hypothèse insoutenable d'une absorption préférentielle du matériel marqué, ils

---

(*) C'est pour cela que nous paraît discutable le terme d' « entéropathie exsudative » qui pourrait s'appliquer dans cette hypothèse aussi bien à la stéatorrhée qu'aux pertes de protéines. Il évoque en effet une déperdition anormale, alors qu'il peut s'agir d'un simple trouble de la réabsorption d'une sécrétion physiologique.

Pour ce qui est des protéines, la chose n'est pas impossible comme sembleraient l'indiquer les constatations d'Holman et col. (existence de protéines plasmatiques dans les sécrétions intestinales de sujets normaux et pathologiques) et le passage de P.V.P. marquée dans la lumière intestinale du sujet normal (la limite physiologique du test de Gordon est de 1,5 % et non de 0).

concluent à un apport de lipides plasmatiques dans la lumière intestinale (1).

Enfin Kim, Bollman et Grindlay ont montré, chez le rat et chez le chien à jeun ou soumis à un régime strictement délipidé, qu'il existe un taux constant de lipides circulant dans le canal thoracique et que ce taux se réduit considérablement si l'on exclut les canaux pancréatiques et biliaires.

En conclusion de ce chapitre sur les mécanismes de production de la stéatorrhée, nous voudrions souligner que l'on hypertrophie trop souvent à notre sens l'importance de la sécrétion des graisses par l'intestin (2).

En effet, si celle-ci nous paraît d'un intérêt capital sur le plan de la physiologie, et nous nous devons de signaler que de nombreux biochimistes s'inscrivent encore en faux contre sa réalité (Professeur Desnuelles, communication personnelle), par contre il nous semble que la malabsorption suffit à expliquer la quasi totalité des faits. Le montre en particulier la correspondance qui semble exister entre les dosages chimiques et les épreuves aux graisses marquées (travaux à paraître).

II. - MÉCANISME DE L'ACTION PATHOGÈNE DU GLUTEN

Nous envisagerons successivement l'analyse expérimentale de l'action pathogène des différentes fractions de la gliadine du gluten et le mécanisme intime de leurs propriétés nocives.

A. - Quelle fraction de la gliadine incriminer ?

L'Ecole de Birmingham et l'Ecole hollandaise (Utrecht, Leyden) s'emploient activement à faire progresser la question. Citons aussi les travaux de Krainrick. Ils ont montré que :

1) L'action de la pepsine ou de la trypsine sur la gliadine (extrait alcoolique du gluten) produit une fraction soluble qui possède encore tout son pouvoir toxique.
2) Le pouvoir toxique de cette solution est supprimé par l'adjonction de muqueuse de porc pulvérisée (Frazer).
3) Ce n'est pas la glutamine (la gliadine en est très riche) qui agit (Weijers et Kamer).
4) La gliadine désamidée (même polypeptide mais où les 43 % de glutamine sont remplacés par 43 % d'acide gluta-

(1) Cet afflux de lipides endogène vers l'intestin ne reçoit-il pas une confirmation indirecte dans le phénomène bien classique de la « mobilisation des vieilles classes » (Polonowski), au cours de l'épreuve d'hyperlipidémie alimentaire.

(2) Expliquer en particulier une discordance entre les courbes sanguines d'absorption de Trioléine et son dosage dans les selles par ce biais comme le fait Fierst nous paraît jongler avec des extrapolations incontrôlées.

mique) continue à donner le test de Weijers et Kamer positif, mais n'est pas toxique.

5) L'hydrolyse acide de la gliadine jusqu'au stade d'acide aminé supprime l'effet nocif.

6) Van Roon et Haex ont préparé une fraction très toxique à partir de la fraction soluble résultant de l'action de la pepsine-trypsine sur la gliadine : par précipitation par l'acétone et adsorbtion chromatographique sur acide Al_2O_3 (1 g de cette fraction ayant la même action nocive que 24 g de gluten).

7) Ces auteurs ayant supprimé les ponts sulfhydriles des polypeptides toxiques (technique de Sanger puis de Du Vigneaud) et montrant qu'ils conservent leur toxicité, attribuent celle-ci aux peptides linéaires de la gliadine.

8) Ces auteurs essayent de séparer ces polypeptides à chaîne linéaire en peptides purs par la technique de Sober et Peterson (utilisant des dérivés de la cellulose).

Quelle que soit la nature chimique exacte de ces polypeptides, il convient maintenant d'envisager leur mode d'action.

B. - **Mécanisme intime de l'action de la gliadine :**

S'agit-il d'une action toxique locale ou d'une action allergique ? Frazer s'est interrogé sur ce problème. Berger a rapporté une fixation anormale du complément après consommation de gliadine dans la maladie cœliaque. De nombreux auteurs ont mentionné des allergies digestives associées expliquant parfois une résistance au régime sans gluten. Un de nos malades, M. Co... (obs. 3) présente un test de Rinkle positif au lait à de multiples reprises. Rappelons que pour Davidson de New-York, une béta-globuline du lait pourrait jouer un rôle semblable à celui de la gliadine.

Si parfois la réintroduction du gluten dans le régime entraîne une rechute rapide (quelques heures après chez M. Co..., obs. 3), le fait qu'elle ne survienne chez d'autres malades que plusieurs semaines après semblait devoir faire rejeter un mécanisme allergique. Mais Ruffin, pratiquant des biopsies iléales avant et après instillation locale de gluten aurait montré, dans deux cas, que les lésions anatomiques apparaissent quasi instantanément.

Quoi qu'il en soit de ce problème, il faut bien expliquer pourquoi la gliadine est nocive chez les malades atteints de sprue et non chez les sujets normaux. L'expérience de Frazer montrant que les extraits de muqueuse intestinale détoxiquent la gliadine, nous semble prouver une carence enzymatique chez le spruique (cf. Pathogénie). Mais les études des L. amino-

peptidases — étude cytochimique de Willighagen et Planteyat sur biopsie perorale et étude quantitative des aminopeptidases du sérum et urines par la technique de Rutenburg et Goldbarg — n'ont pas permis à Van Roon et Haex d'en trouver un déficit.

III. - MÉCANISME DES LÉSIONS ANATOMIQUES

Ainsi un déficit dans le capital enzymatique de la cellule intestinale se précise. Peut-on envisager l'existence de sprue à un stade fonctionnel pur, sans lésion anatomiquement décelable ? Le problème est posé par la rencontre de biopsies jéjunales normales dans des cas de sprues authentiques (voir plus haut) et quoi qu'il en soit de sa solution dans l'avenir, il va nous permettre d'envisager maintenant le rôle indiscutable de certains éléments dans la génèse des lésions histologiques, réalisant des réactions en chaîne où chaque facteur aggrave le suivant et où il est bien difficile de faire la part de chacun d'eux.

Trois au moins nous paraissent possibles.

A. - Facteur allergique local :

Nous avons vu combien les constatations récentes de Rubin sur des biopsies iléales le faisaient fortement suspecter par leur rapidité d'installation.

B. - Facteur dystrophique :

Baserga range la sprue dans les entéropathies arégénératives et Margot Shiner, qui a décrit la prolifération souvent intense des glandes de la muqueuse jéjunale dans cette maladie (1), la compare à la moelle « de lutte » d'une anémie périphérique. On sait que les cellules de l'épithélium des villosités ne se reproduisent pas et celui-ci se comporte comme un escalier roulant, les cellules ascensionnant du fond des glandes de Lieberkun jusqu'à l'apex villositaire. Une dystrophie — vraisemblablement par carence vitaminique — expliquerait alors une durée de vie réduite de ces cellules et l'hypertrophie compensatrice. Un certain nombre d'arguments nous paraissent pouvoir être dégagés :

— Pour Margot Shiner, le nombre des mitoses dans les glandes est augmenté de façon significative.

— Loran et col. ont pratiqué des résections peu étendues du grêle chez le rat et montré qu'elles entraînaient parallèlement à un trouble de l'absorption de la vitamine A, des modi-

(1) Une telle prolifération est particulièrement nette sur les photos de la biopsie de notre obs. IV (cf. Anatomie).

fications anatomiques à distance inattendues comportant en particulier une hypertrophie glandulaire de la muqueuse.

— Margot Shiner a rapporté des biopsies jéjunales similaires à celles de la sprue dans de rares cas de syndromes de malabsorption secondaires à des résections intestinales ; celles-ci s'éclairent singulièrement à la lumière de l'expérimentation de Loran qui explique pourquoi des résections minimes sont parfois plus mal supportées que d'autres beaucoup plus étendues et pourquoi sans doute la corticothérapie a pu guérir des syndromes de malabsorption gravissimes secondaires à des résections intestinales (cf. le travail très important de Kogan et col.).

C. - **Facteur bactérien :**

Si le rôle de ce facteur semble avoir été hypertrophié par certains, la réalité de la « dysbactériose » est néanmoins indiscutable dans nombre de cas. Elle paraît jouer :

1) par une consommation compétitive des vitamines qui rejoint le mécanisme précédent (Girdwood a montré récemment sur des selles fraîches la consommation de vitamines B_{12} et de certains acides aminés par la flore).

2) par la disparition de la flore synbiotique habituelle qui aurait un rôle de synthèse de certaines vitamines, notamment du groupe B.

3) par la production de corps chimiques irritants pour l'intestin. Les acides gras à courte chaîne qu'ils sont sensés synthétiser, l'acide lactique qu'ils produisent indiscutablement par fermentation des glucides non absorbés, les transformations qu'ils font subir aux acides gras à longue chaîne non résorbés ont un rôle irritant indiscutable. Notons à ce propos que les récents travaux de Webb et col. ont montré la chaîne de réaction suivante :

Stéarate (acide C_{14} carbozystéarique) → hydroxystéarate → → isomères de l'acide oléique [1].

Or ces deux derniers corps, absents des corps gras alimentaires, sont très abondants dans les selles des malades porteurs de sprue et ont une action irritante bien connue [1].

En conclusion de ce chapitre, la réalité de cercles vicieux du type de notre schéma ci-contre nous paraît évidente. Bien

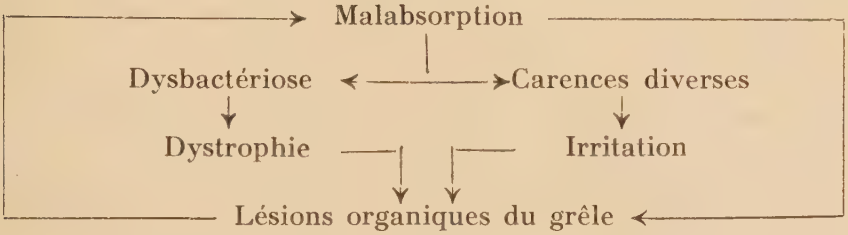
---

(1) Il se produit donc une oxydation des acides gras et non une réduction comme il était bien classique de l'affirmer.

(1) Les causes de la dysbactériose sont elles-mêmes très variées : accumulations de matériaux alimentaires non absorbés, modification du pH, troubles de la sécrétion du mucus (en plus pour Frazer, en mons pour Gardner), stase, achlorhydrie gastrique...

plus, débordant le cadre de la sprue, elle est à la base, sans doute, d'un certain nombre d' « entéropathies secondaires » dont l'explication purement mécanique paraissait trop simpliste : certaines gastrectomies (Margot Shiner a rapporté des cas avec biopsie jéjunale du type de la sprue), certaines résections du grêle (nous en avons déjà parlé), les fistules gastrocoliques : un cas récent du Professeur J. Olmer présentait un test de Gordon très positif : 3,8 % (Nicolino, communication personnelle).

Schéma



C. - Les hypothèses pathogéniques

Nous passerons en revue les principales d'entre elles :

I. - THÉORIE MICROBIENNE

Elle paraît peu soutenable : sprue avec liquide jéjunal stérile (Auguste, etc.) ou flore bactérienne peu pathogène et extrêmement diversifiée. L'action des antibiotiques, particulièrement démonstrative dans certains cas (Caroli, French...), pourrait s'expliquer par la rupture d'un cercle vicieux ci-dessus envisagé. Elle ne prouve d'ailleurs strictement rien puisqu'aussi bien England et col. ont récemment rapporté un cas de maladie de Wipple où leur action fut manifeste pendant 6 ans (*).

II. - THÉORIE ALLERGIQUE

Si l'allergie paraît jouer un rôle physiopathologique probable, il ne saurait être question de l'ériger en théorie pathogénique.

III. - THÉORIE CARENTIELLE

Si les carences vitaminiques constituent un facteur physiopathologique certain, comme les deux précédents, elles ne paraissent pas mieux pouvoir apporter une solution au problème pathogénique.

Nous empruntons à Frazer les arguments suivants (qu'il utilise pour l'acide folique et qui valent aussi pour la vitamine B_{12}) :

1) Il existe des cas indiscutables de sprue sans déficit en acide folique.
2) L'anémie macrocytaire peut être guérie par l'acide folique sans aucune répercussion sur la stéatorrhée ;
3) Le régime sans gluten peut suffire à guérir l'anémie.

---

(1) Oliver Pascual a incriminé des virus qu'il aurait cultivés sur œuf embryonné.

V. - THÉORIE DIENCÉPHALO-HYPOPHYSAIRE

Oliver Pascual souligne la fréquence des troubles de cette série dans le cadre de la sprue. La plupart de ces perturbations nous paraissent manifestement secondaires.

VI. - THÉORIE D'UNE CARENCE ENZYMATIQUE CONGÉNITALE

Elle s'est profilée d'elle-même à tous les tournants de cette étude. En effet, très nombreux sont les *arguments en faveur d'une carence enzymatique.*

Rappelons les principaux :

1) Troubles concordants de l'absorption par la cellule intestinale de nombreux métabolites.
   (Citons comme exemple l'absence d'invertase, sans doute à l'origine de la saccharosurie de la sprue.)
2) Excrétion urinaire anormale d'acide éthanolamine phosphorique (Sheldon rappelle que ce corps est un substrat de l'activité phosphatasique.)
3) Incapacité de la cellule intestinale de « détoxiquer » les polypeptides de la gliadine, confirmée par l'efficacité des extraits de muqueuse intestinale.

Mais comment expliquer ce trouble enzymatique ? *Plusieurs arguments font suspecter un déficit congénital :*

1) La fréquence des formes familiales : « horizontales ou verticales » ; nous renvoyons aux travaux de Cooke, de Davidson ; Rubin et col. en citent plusieurs exemples dans un article récent (*Gastro-entérologie,* avril 1960).

2) Joske et Benson trouvent une prépondérance nette de répartition des malades dans le groupe O, Rh+ et y voit un argument d'une origine constitutionnelle.

ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

A. - **Les moyens thérapeutiques**

B. - **Leurs indications**

Des succès thérapeutiques incontestables ont été rapportés dans la sprue non tropicale, en employant des moyens aussi différents qu'un régime (sans gluten), des agents antibactériens, des vitamines, des corticoïdes. Cette diversité apparemment incohérante s'explique, nous semble-t-il, si l'on considère la sprue non tropicale comme un défaut enzymatique congénital de la cellule intestinale. Sur ce trouble initial de base, sans doute purement fonctionnel, viendrait se greffer l'action pathogène (irritative ou dystrophique) de la dysbactériose, de la gliadine incomplètement « digérée », des carences vitaminiques. Les lésions anatomiques apparaissent alors, et c'est sans doute en s'opposant à cette « organisation » de la maladie que la corticothérapie agit. Mais tous les traitements actuels n'agissent donc que sur des troubles seconds. Dans cette perspective, on conçoit aisément leur mode d'action, leur efficacité — ils rompent à des niveaux variables suivant leur point d'impact les cercles vicieux pathogènes que nous avons évoqués au chapitre de Physio-pathologie — mais aussi leurs limites. Le seul traitement véritablement étiologique de la maladie serait en effet un traitement supplétif, encore difficilement envisageable au stade actuel de nos connaissances de biochimie enzymatique cellulaire (1).

Après avoir envisagé, l'un après l'autre, les différents traitements, nous étudierons sa conduite pratique.

A. - ÉTUDE CRITIQUE DES DIFFÉRENTS MOYENS THÉRAPEUTIQUES MODERNES

1° Le régime sans gluten :

Depuis la découverte de son action (Dicke, 1950) et son application à la stéatorrhée idiopathique de l'adulte par Mc Iver en 1952, c'est le pivot de la thérapeutique moderne et la plupart des auteurs anglo-saxons sont enthousiastes à son endroit.

De fait, son action est souvent rapide, spectaculaire (cas récent de Boquien, notre obs. 1, où la diarrhée cessa en quelques

(1) C'est sans doute dans la domaine des formes à déficit enzymatique isolé (mal absorption lipidique pure, mal absorption isolée de la vit. B_{12}...) que les progrès pourront être plus rapides.

heures, etc.) mais néanmoins, des échecs incontestables ont été rapportés (notre obs. 2 en est un exemple) et GREEN et col. ont montré récemment à propos de 10 observations qu'une guérison biologique ne correspondait pas toujours à la guérison clinique.

L'Ecole de Birmingham pense que « la majorité, sinon toutes » les sprues non tropicales répondent au régime sans gluten et explique ainsi les échecs rapportés :

a) Difficulté du régime : nous donnons ci-contre une liste type d'aliments contenant du gluten que nous confions à nos malades mais elle n'est certainement pas exhaustive (il faut se méfier surtout des aliments industriels : conserves, soupes en sachet, etc. (1).

RÉGIME SANS GLUTEN

On supprimera totalement :

1° *Blé et ses dérivés :*

Toutes les pâtisseries et tous les pains (pain ordinaire, pain complet, etc.), semoule, couscous, pâtes alimentaires, Floraline, biscottes, biscuits, pizza, la farine utilisée dans les sauces comme « liaison », pâté en croûte, pâté en boîte, Blédine, Blécao, diase, Nescafé, Ricorrée, pains d'épices, nougat blanc, glaces, poudres de flan, moutarde, potages en sachets, mayonnaise en tube. cacao en boîte, Banania, Nescao.

2° *Maïs :* polenta, Maïzena.

3° *Avoine :* gruau, flocons d'avoine.

4° *Orge :* malt, bière, Ovomaltine.

5° *Seigle :* pain de seigle.

6° Ne prendre aucun médicament sous forme de « cachet » (capsule blanche contenant le médicament).

---

b) Régime insuffisamment prolongé (un minimum de 3 mois est exigé avant de parler d'échec).

c) Association d'autres intolérances alimentaires à rechercher (lait, etc.).

Nous renvoyons au travail de EBBS (*Canadian M.A.J.*, décembre 1956) qui pense avoir, dans sa statistique, amélioré la proportion des succès par la suppression d'allergènes associés.

d) Par l'existence de troubles associés dont il ne faut pas négliger la correction :

(1) La difficulté de supprimer le pain de l'alimentation du Français est heureusement compensée par une moindre consommation d'aliments de ce type que dans d'autres pays (U.S.A.).

— dysbactériose, carence vitaminique (mais il est difficile alors d'attribuer la guérison au seul régime sans gluten !) ;

— insuffisance corticosurrénale.

Il nous semble, avec Gallus et Dustin, qu'il convient d'ajouter une cinquième raison à un éventuel échec du régime sans gluten : l'existence de lésions anatomiques trop importantes, survenant après une longue évolution.

Dans notre observation 2, comme dans l'observation qu'ils rapportent, le tissu granulomateux infiltrant le chorion sous-muqueux et les autres tuniques du grêle et les lésions ganglionnaires étaient sans doute parvenus à un stade irréversible.

Néanmoins, avant de porter un jugement définitif sur l'efficacité du régime sans gluten, il nous semble que l'on ne devrait pas oublier les quelques faits suivants :

— Il existe des rémissions spontanées dans l'évolution de la maladie.

— des guérisons indiscutables ont été obtenues alors même que les malades continuaient à consommer du gluten (nos obs. 4 et 5 rejoignent de nombreux cas de la littérature).

2° Les antibiotiques :

Leur efficacité fut évidente dans certaines observations de Caroli, French, Scaffidi et Grasso, etc., où ils furent employés isolément. Nous en avons vu l'explication possible. Frazer insiste toujours sur leur efficacité pour réduire une stéatorrhée résiduelle après guérison clinique, aussi bien dans la forme non tropicale que dans la sprue tropicale. Il nous semble logique d'associer à cette stérilisation de la flore pathogène un réensemencement concomitant dans le but de rétablir une « eubactériose » symbiotique (1).

3° La vitaminothérapie :

Bien sûr il faut lutter contre les carences vitaminiques diverses qui peuvent être soupçonnées dans chaque cas particulier. Les vitamines K, A, D entraînent, par leur carence, des troubles facilement caractérisables qu'il convient de corriger. Nous avons vu que l'absence de vitamine E était incriminée à plusieurs niveaux : troubles moteurs du grêle (Frœlich et Tverdy) ; troubles endocriniens (1). Les vitamines du complexe B, la vitamine C, les acides gras indispensables (vit. F) méritent

(1) En pratique, nous nous sommes servi du tétralactyl à fortes doses et nous alternons, par périodes de une semaine, le Ganidan avec la Néomycine et l'Oléandomycine (M. Sarles ayant constaté l'efficacité de ce médicament pourtant habituellement non rangé dans les antibiotiques à visée intestinale).

(1) Nous prescrivons systématiquement l'Ephynal dans cet esprit.

une prescription large et systématique mais deux vitamines jouent un rôle qui dépasse largement celui de la simple correction d'une carence d'absorption : l'acide folique et la vitamine B_{12}.

— L'acide folique : sans revêtir ici l'importance qu'il possède dans la sprue tropicale, il doit être prescrit car de nombreux cas de guérison après emploi isolé de cette vitamine ont été rapportés dans la littérature (nous utilisons systématiquement la Foldine à fortes doses).

— La vitamine B_{42} : rappelons l'observation de Dubarry où son efficacité fut spectaculaire. Nos observations 4 et 5 constituent également de bons exemples de l'action de la vitamine B_{12} employée seule.

Nous avons vu que ces deux vitamines jouaient un rôle vraisemblable sur la trophicité de la cellule épithéliale du grêle.

4° **La corticothérapie :**

Elle a été employée avec succès, notamment dans des cas gravissimes, par de nombreux auteurs (Adlesberg et col.) ; Taylor et col.). Elle ne paraît pas agir directement sur l'absorption (la théorie de Verzard a vécu) mais sur le « granulome inflammatoire » de la muqueuse du grêle et sans doute aussi sur les déséquilibres humoraux et endocriniens.

Elle a paru récemment agir sur des cas de sprues résistants au régime sans gluten (Brown et col.) mais son gros danger est la cortico-dépendance qu'elle entraîne souvent.

B - LES INDICATIONS : CONDUITE PRATIQUE DU TRAITEMENT

L'emploi isolé de tel ou tel médicament pour juger de son efficacité ne nous semble plus de mise aujourd'hui car cette expérimentation clinique nous paraît avoir été assez largement poursuivie et de façon probante.

Il convient donc d'associer systématiquement, à notre sens, régime sans gluten, vitaminothérapie, traitement de la dysbactériose, suivant le schéma déjà fourni ; la corticothérapie à fortes doses n'étant employée que secondairement après échec du traitement ci-dessus longtemps prolongé.

Mais certains points du traitement nous paraissent mériter d'être précisés car, comme French, Hawkins et Cooke, nous avons l'impression que certains états « réfractaires » au traitement standard ci-dessus sont explicables par des déséquilibres humoraux ou endocriniens. Il convient donc de rétablir

l'homéostasie en corrigeant de façon précise les troubles hydriques et ioniques, en luttant contre l'insuffisance surrénale secondaire (l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse et à fortes doses, nous a permis de tirer d'affaire pour un temps notre malade M^me^ Tex...) et en cherchant à *lutter contre la dénutrition.*

Dans cette lutte contre la dénutrition, il faut savoir se servir d'armes diverses. La psychothérapie n'est pas inutile, la corticothérapie à petites doses, la vitamine B_{12} sont utiles ; limonade chlorhydrique du Codex, extraits pancréatiques doivent s'associer à un régime attrayant hypercalorique et hypolipidique. Salvesen et Kalberg préconisent un apport calorique important sous forme d'alcool dont ils ont montré la bonne absorption dans 5 cas. Les androgènes métaboliques (nous employons le Protona à la dose de 8 comprimés par jour) nous paraissent d'un intérêt tout particulier : rôle d'anabolisant protéique, action sur la trame osseuse, léger effet psychotonique utile chez ces malades souvent un peu déprimés.

Cette étude nous a montré la richesse du clavier thérapeutique moderne. Bien sûr, le traitement spécifique, étiologique, de la sprue non tropicale reste à trouver, mais, à part quelques cas où l'évolution trop prolongée de la maladie a conduit à des lésions anatomiques irréversibles, l'efficacité du traitement est le plus souvent indiscutable, du moins sur les poussées évolutives.

CONCLUSIONS

1. — Nous avons rapporté 5 observations originales de sprue non tropicale que nous avons suivies personnellement dans le service ou à la consultation de nos Maîtres, le Professeur Poinso et le Professeur Agrégé H. Sarles. Nous avons éliminé de cette étude un certain nombre de malades encore incomplètement explorés ou des observations plus anciennes dont le diagnostic ne peut être formellement affirmé.

2. — Dans le cadre de l'Institut des Isotopes du Professeur Roux et du Docteur Taranger, nous avons pu pratiquer chez nos malades des investigations isotopiques modernes.

— test d'absorption de graisses marquées (trioléine et acide oléique),
— test de Gordon à la PVP marquée,
— test de Shilling.

Cette étude nous a permis de conclure au caractère particulièrement fécond et fidèle de tels examens qui sont, au demeurant, d'exécution relativement facile et bien réglée.

Ils permettent, en particulier, d'explorer l'étape « pariétale » ou cellulaire de l'absorption et de montrer qu'elle est perturbée dans la sprue.

3. — A côté des méthodes isotopiques les plus récentes, nous avons voulu montrer que les méthodes chimiques restent irremplaçables :

— Le dosage chimique des graisses fécales (sur la totalité de selles de 3 jours : minimum indispensable pour établir une moyenne quotidienne valable) est encore aujourd'hui la seule méthode absolument rigoureuse pour caractériser la stéatorrhée.

— Le test au xylose, la recherche d'une saccharosurie, d'une créatorrhée et bien d'autres méthodes chimiques permettent de faire un bilan de l'étendue de la malabsorption qui déborde souvent peu ou prou sur tous les métabolismes de l'organisme.

4. — La radiologie révèle les signes habituels et non spécifiques du « grêle fonctionnel » mais qui n'en possèdent pas moins souvent une haute valeur évocatrice, comme l'on peut en juger par les quelques exemples iconographiques que nous rapportons.

5. — Sur le plan anatomique, nous avons apporté un matériel personnel fait de 3 biopsies jéjunales et d'une autopsie précoce (la rareté des travaux nécropsiques utilisables faisant que chaque cas mérite d'être rapporté en détails).

Ces examens nous ont permis de retrouver les lésions anatomiques qui sont aujourd'hui données pour spécifiques de la sprue par la plupart des auteurs, à la suite des travaux de Paulley, de Margot Shiner : atrophie des villosités, hyperplasie des glandes de Lieberkun, infiltration des différentes tuniques par un tissu de granulation à prédominance lymphoplasmocytaire, lésions des ganglions mésentériques que l'on peut constater sur nos documents photographiques.

6. — Nous avons particulièrement insisté sur le retentissement endocrinien de la maladie et ébauché la description, à côté du classique tableau de l'insuffisance cortico-surrénale secondaire, d'autres syndromes déficitaires : insuffisance parathyroïdienne, thyroïdienne, hypophysaire (totale ou dissociée), en nous basant sur les données de la littérature et sur nos constatations personnelles.

7. — Si l'étiopathogénie demeure obscure sur bien des points, l'hypothèse d'un déficit enzymatique congénital de la cellule intestinale semble la plus logique et un rapprochement avec les tubulopathies chroniques congénitales nous a paru fécond, permettant une conception d'ensemble originale des syndromes de malabsorption.

8. — A propos de nos 5 observations personnelles, nous avons tenté de faire une revue générale de la maladie, en nous basant surtout sur la littérature de ces dix dernières années, si riche en découvertes. Et nous ferons nôtre, pour terminer, une réflexion de Frazer dont l'optimisme s'oppose heureusement à la phrase des auteurs belges que nous avons mise en exergue : « S'il y a encore beaucoup à apprendre dans ce domaine, il n'y a cependant aucune raison de ne pas pouvoir dorénavant établir un diagnostic exact pour la majorité des malades atteints de stéatorrhée et pour les traiter efficacement. »

Lu et approuvé
Le Président de Thèse :
R. POINSO

Lu et approuvé
Le Doyen :
G. MORIN

Vu et permis d'imprimer,
Aix, le février 1961
Le Recteur : J. BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

ADLESBERG. — The malabsorption syndrom. — Grune and Stratton, 1 volume, New York 1957.
ADLESBERG (D.), COLCHER (H.) et DRACHMAN (S.R.). — Effect of cortisone and pituitary ACTH in the sprue syndrome. — *Gastroenterology*, 1951, 19, 674.
ALLIGNOL (J.-M.). — Etude pondérale et électrophorétique des lipides du sang avant et après repas gras. — Thèse, Marseille 1958.
ANDERSON (C.M.), LANGFORD (R.F.). — Bacterial content of small intestine of children in health, in cœliac disease, an din fibrocystic disease of pancreas. — *Brit. Med. J.*, 1958, 5074, 803.
ANTOINE (E.). — A propos de la sprue tropicale ou non. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1949, 38, 11, 1140.
ASTRUC (H.). — Contribution à l'étude des diarrhées graisseuses idiopathiques (à propos de 3 cas de sprue nostras). — Thèse Médecine, Lyon 1950-1951.
AUGUSTE (C.) et PARIS (J.). — Etude du liquide jéjunal dans un cas de sprue nostras. — *Archives*, 1955, 44, 1200.
BADENOCH (J.) et CALLENDER (S.T.). — Iron metabolism in steatorrhea use of radioactiv iron in studies of absorption and utilisation. — *Blood*, 1954, 9, 123.
BARNES (B.C.), WOLLAEGER (E.E.) et MASON (H.). — The comparative absorption of vitamine A from a water nuiscible and oily preparation by normal human adults and patients with steatorrhea. — *J. of Clinical Invest.*, 19, 29, 4, 982.
BASERGA (A.), MORSIANI (M.) et CALIFANO (A.). — Entéropathie arégénérative. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.
BENARD (H.), RAMBERT (P.), GAULTIER (M.) et PEQUINOT (H.). — Sprue tropicale et acide folique. — *Paris Médical*, 1948, p. 40.
BENSON (J.A.), CHANDLER (G.N.), VANSTEENHUYSE (P.E.) et GAGNON (J.O.). — Studies concerning the site of fat absorption in the small intestine of the rate. — *Gastroenterology*, 1957, 30, 1, 53.
BERES (P.), WENGER (J.) et KIRSHNER (J.B.). — The use of I 131 Trioleine in the study of absorptive disorders in man. — *Gastroenterology*, 1957, 32, 1, 1.
BERGE (K.G.), WOLLAEGER (E.E.), SCHOLTZ (D.A.), ROOKE (E.D.) et SPRAGUE (R.G.). — Steatorrhea complicating diabetes mellitus with neuropathy. Report of cases without apparent external pancreatic insufficiency. — *Diabetes*, 1956, 5, 25.
BERGERET (A.), LAMBLING, LEGRAIN (Ch.) et FABRE (A.). — Résection étendue de l'intestin grêle (sarcome du mésentère). Reliquat de 40 cm de jéjuno-iléon. Etude de la digestion et de l'absorption. — *Archives*, 1941, 30, 4, 177.
BERNHARD (K). — Bref aperçu des travaux récents concernant l'étude du métabolisme des lipides à l'aide des isotopes. — Communication au XXXII[e] Congrès Français de Médecine (Lausanne).
BERTRAND-FONTAINE (M[me]), CACHERA (M.), FAUVERT et NOUFFARD. — Un cas de sprue non tropicale. Etude physiopathologique. — *Bulletin Soc. Hôp. Paris*, 1947, 64, 675.
BLACK (D.A.K.), FOURMAN (P.) et TRINDER (P.). — Faeces in sprue. — *Brit. Med. J.*, 1946, 2, 418.
BLOMSTRAND (R). — A study on the intestinal absorption of fat in normal adults and in non tropical sprue with carbon labelled oleic acid and palmitic acid. — *Acta Med. Scand.*, 1955, 152, 129.
BONFILS (S.), LAMBLING (A.) et HEWITT (J.). — Le retentissement métabolique des diarrhées chroniques, étude biologique et expérimentale. Déductions thérapeutiques. — *Presse Méd.*, 1951, 59, 74.

BOQUIEM (N.-Y.). — Sur un cas de sprue idiopathique. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1959, 48, 11, 1415.

BORGSTROM (M.). — Metabolism of chylomicron glycerides. — Journées du Centre National de la Recherche Scientifique, Marseille. Journées de juillet 1960.

BORGSTROM (B.), DAHLQUIST (A.), HUNDH (G.) et JOVALL (S.J.). — Studies of intestinal digestion and absorption in the human. — *J. Clin. Invest.*, 1957 (octobre), 36, 1521.

BOSCOTT (R.), COOKE (W.T.). — Ascorbic acid requirements and urinary excretion of parahydroxy phenyl acetic acid in steatorrhea and macrocytic anemia. — *Quart. J. Med.*, 1954, 23, 307.

BOSSAK (E.T.), WANG (C.I.) et ADLESBERG (D.). — Clinical aspects of the malabsorption syndrome (idiopathic sprue). Observations in 94 patients. — *J. Mt-Sinaï Hosp.*, 1957, 24, 286.

BOUDIN (G.), FUNCK-BRENTANO (J.-L.) et GAYNO (M.). — Maladie d'Addison par aplasie surrénale et syndrome parabiermérien. — *Bulletin et Mém. Soc. Hôp. Paris*, 1950, 33-34, 1736.

BRANDBORG (L.L.), RUBIN (G.E.), QUINTON (W.E.). — A multipropose instrument for suction biopsy of the oesophagus, stomach small bowel and colon. — *Gastroenterology*, 1959, 37, 1.

BRIEN. — Study of carbohydrate and fat absorption from normal and diseased intestine in man. - I. Absorption and excretion of d-xylose. — *Gastroenterology*, 1952, 20, 287.

BROWN (Ch. H.), GLASSER (O.) et KURT (E.J.). — Radioactive fat absorption and clinical response of sprue to steroïd therapy. Report of 3 anormal cases. — *Gastroenterology*, 1959, 36, 9, 760.

BUCHAN (D.J.), MARKO (A.M.), NAD GERRARD (J.W.). — The balabsorption syndrom : its therapeutic with a gluten free diet. — *Canad. M.A.J.*, 1958, 79, 227.

BUTTERWORTH (C.E. Jr) et PEREZ SANTIAGO (E.). — Pathologic changes in jejunal biopsies from sprue patients. — *Am. J. of Dig. Dis.*, 1956, 2, 11, 659.

BUTTERWORTH (C.E. Jr) et PEREZ SANTIAGO (E.). — Jejunal biopsies in sprue. — *Ann. Int. Med.*, 1958, 48, 8.

BUYSSENS (R.), STANDAERT (L.) et FROELICH (A.L.). — The occurence of ceroid in malabsorption syndromes and in chronic obstructive jandice. — Communications au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

CACHERA (R.). — Contribution à l'étude de la sprue non tropicale. — *Arch. des Mal. App. Dig.*, 1949, 38, 6 *bis*, 668.

CAROLI (J.), LE QUINTREC, REBOUL. — Le traitement des stéatorrhées éventuellement compliquées de stéatose massive du foie, par les atnibiotiques. — *Arch. des Mal. App. Dig.*, 1957, 2, 46, 613.

CASSANO (C.), BASCHIERI (L.), ANDREANI (D.). — Les goitres simples dus à l'augmentation des pertes d'iode. — *Presse Méd.*, 1959, 16, 631.

CATTAN (R.) et PORCHER (P.). — Travaux du Service du Docteur Cattan et du Docteur Porcher. — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 72, 22.

CAVAZZUTI (F.), MANFREDI (G.C.), RONCHETTI (G.). — Altérations du foie et du pancréas d'origine carentielle au cours des fistules gastrocoliques expérimentales. — *Gastroenterologia*, 1960, 94, 5, 301.

CHENDEROVITCH (J.). — Les stéatorrhées idiopathiques (nosologie et traitement). — *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 51, 29, 59.

CHERIGIE (E.), HILLEMAND (G.), PROUX (Ch.), BOURDON (R.). — L'intestin grêle normal et pathologique. — 1 volume, Expansion Scientifique Française, 1957.

COLCHER (H.), DRACHMAN (S.-R.) et ADLESBERG (D.). — Traitement de la sprue par la cortisone et l'ACTH. — *Am. Int. Med.*, 1953, 38, 554.

COLLYNS (J.A.H.). — The association of non specific jejunitis and granulomatous phlebitis in the leg. — *Gastroenterology*, 1959, 337, 1, 64.

COMFORT (M.W.), WOLLAEGER (E.E.), TAYLOR (A.B.), POWER (M.H.). — Non tropical sprue : observation on absorption metabolism. — *Gastroenterology*, 1953, 23, 155.

COMFORT (M.W.), WOLLAEGER (E.E.), TAYLOR (A.B.) et POWER (N.H.). — The effect of cortisone on non tropical sprue (idiopathie steatorrhea). — *Gastroenterology*, 1952, 20, 203.

COMFORT (M.W.). — Non tropical sprue : diagnosis and therapy. — *Gastroenterology*, 1958, 34, 3, 476.

COOKE (W.T.) et BROOKE (B.N.). — Non specific enterocolitis. — *Quart. J. Med.*, 1955, 24, 1.

COOKE (W.T.). — Whatis idiopathic steatorrhea ? — *Am. J. of Dig. Dis.*, 1957, 2, 11, 601.

CORDIER, MORENAS et CROIZAT. — Etude anatomo-pathologique d'un cas de sprue. — *Arch. Mal. App. Dig. et de Nut.*, 1936, 26, 361.

COSNIER (J.), CZYBA (J.-C.) et GARNIER (R.). — Effets du jeûne sur le pancréas de cobaye. — *C.R. Soc. Biol.*, 1952, 618, 1958.

COX (EV.), MEYNELL (M.J.), COOKE (W.T.), GADDIE (R.). — The folic acid excretion test in the steatorrhea. — *Gastroenterology*, 1958, 35, 4, 390.

CROIZAT, REVOL et BERTOYE. — Anémie de Biermer, hépato-résistance traitée avec succès par vitamine P Pet hépatothérapie associées ; altérations radiologiques du grêle. — *Lyon Médical*, 1944, 1, 118.

CROSBY (W.H.) et KUGLER (H.W.). — Intra luminal biopsy of the small intestine. — *Am. J. Digest. Dis.*, 1957, 2, 236.

CULVER (P.J.), BENSON (J.A.), STRAUSS (E.) et JONES (C.M.). — Some observations on the malabsorption syndrome, based on the use of absorption tests and biopsy of the small intestine. — *Gastroenterology*, 1959, 36, 4, 459.

DABIDSON (L.S.P.) et FOUNTAIN (J.R.). — Incidence of the sprue syndrom. — *Brit. Med. J.*, 1950, 4663, 1157, 61.

DAVIES (D.R.), DENT (C.E.) et WILCOX (A.). — Hyper-paratyyroidien and steatorrhea. — *Brit. Med. J.*, 1956, 2, 1133.

DECOURT (J) et MICHARD (J.-P.). — Insuffisances surrénales secondaires (déutéropathiques) et insuffisances surrénales fonctionnelles. — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32e année, 4, 200.

DE GENNES (L.), BRICAIRE (H.), TOURNEUR (R.) et BUGE (A.). — Syndrome addisonien transitoire au cours d'une anémie de Biermer guérie par le seul traitement de cette anémie. — *Bull. Mens. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1949, 32, 33, 1416.

DEMOLE (M.J.) et HOWARD (E.M.). — Use of the nile blue reaction in diagnosis of steatorrhea. — *Am. J. of Dig. Dis.*, 1958, 3, 7, 549.

DEMOLE (M) et THOMMEN (B.). — Examen microscopique et dosage des graisses dans les selles. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1949, 38, 1128.

DEMOLE (M.). — L'insuffisance cortico-surrénale masquée au cours d'affections digestives chroniques. — *P.M.*, 1er avril 1936, n° 27, 543.

DEUEL (H.J.). — The lipids, their chemistry and biochemystry. — Interscience Publishers Inc., New York, 1955.

DIEHL (F.). — Addisonismus bei chronischer gastroenteritis. — *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1933, 175, p. 177.

DIEZ RIVAS (F.), HERNANDEZ MORALES, KOPPICH (E.). — The adrenal gland in tropical sprue. — *J.A.M.A.*, 18 octobre 1952, vol. 150, n° 7.

— Dix-septième Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue française, Montpellier, octobre 1959. « Les hypoparathyroïdies ».

DONIACH (M.D. et SHINER (M.). — Duodenal and jejunal biopsies. - II. Histology. — *Gastroenterology*, 1957, 331, p. 71.

DUBARRY (J.-J.), GASTETS (H.-P. et DUSSERT (A.). — Sur un cas de sprue nostras gravissime traitée par la vitamine B_{12}. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, n° 23-24.

DUBARRY (J.-J.), GASTETS (H.-P.), DUBARRY (E.). — Remarques sur la sprue à propos de plusieurs cas personnels. — *Acta Gastro-enterologica, Belgica*, 1950, 7-8, 917-923.

DUBOIS (R.). — Clinique et physiopathologie des maladies cœliaques. — Masson et Cie, 1939.

DUFFY et TURNER. — The differental diagnosis of malabsorption syndrom with 1131 Triolein and fatty acids. — *Annals of Intern. Med.*, 1958, 1, 48, 1.

EBBS (J.H.). — Coeliac disease. — *Canad. M.A.J.*, 1956 (Decembre), 75, 885.

ENGLAND (M.T.), FRENCH (J.M. et RAMSON (A.B.). — Antibiotic control of diarrhea in Wipple's disease a six years follow up of a patient diagnosed by jejunal biopsy. — *Gastroenterology*, août 1960, 39, 2, 219.

ENSRUD (E.R.), WOLLAEGER (E.E.), KIELEY (J.M.), OWEN (Ch. A.). — Pathogenesis of anemia in a case of non tropical sprue (study made using R.A. lobeled vit. B_{12} and radio chromium). — *Gastroenterology*, 1959, 36, 6.

FERNANDEZ PONTES (J.) et POLAK (M.). — Metodos para o diagnostico da esteatorreia. — *Gaz. Méd. Portuguesa*, 1955, VII, 4, 401.

FIERST (S.M.), FELDMAN (S.M.), SALOMON (N.), LAUGSAN (A.). — An evaluation of the isotopic iodotriolein method, its correlation with vitamine A abrosption. —*Gastroenterology*, 1959, 35, 4, 381.

FINCK (S.) et LASZLO (D.). — A metabolic study following oral Ca 45 administration in a patient with non tropical sprue. — *Gastroenterology*, 1957, 32, 4.

FISCHER (O.D.) et NEILL (D.W.). — Excretion of ethanol amine - phosphoric acid in coeliac disease. Preliminary communication. — *Lancet*, 1955, 1, 334.

FRAZER (A.-C.). — Absorption des corps gras. — *Pathol. Biol.*, 1956, 32, IV.

FRAZER (A.C.), FLETCHER (R.F.), ROSS (C.A.C.), SHAW (B.), SAMMONS (H.G.) et SCHNEIDER (R.) — Gluten induced enteropathy. The effect of partially digested gluten. — *Lancet*, Sept. 1959, 7097, 252.

FRAZER (A.C.). — Pathogenetix concepts of the malabsorption syndrom. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 3, 689.

FRAZER (A.C.), SCHNEIDER (R.) et SAMMONS (H.G.). — Some aspects of the cellular phase of fat absorption. — *Gastroenterologia*, 1956, 85, 146.

FRAZER (A.C.). — Etude de la structure et des fonctions de l'intestin grêle. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

FRENCH (A.-B.) et POLLARD (H.-M.). — Valeur des épreuves de la résorption intestinale après gastrectomie. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

FRENCH (J.M.), HAWKINS (C.F.) et COOKE (W.T.). — Clinical experience with the gluten gliadin in idiopathic steatorrhea. — *Gastroenterology*, avril 1960.

FRIEDLANDER (P.H.) et CORVY (V.). — Steatorrhea, a review of 40 patients with peculiar reference to diagnosis. — *Brit. Med. J.*, 1955, 4, 943, 809.

FROELICH (A.-C.). — Les stéatorrhées non pancréatiques. — *Pathol. Biol.*, 1956, 32, IV.

FROELICH (A.). — L'épreuve d'hyperlipémie alimentaire normale et pathologique. — *Revue Belge de Pathol. et de Méd. Exp.*, 1950, 20, n° 4.

FROST (J.W.), GOLDWEN (M.I.), KAUFMANN (B.D.). — Studies of B_{12} Co_{60} absorption in malabsorption syndrom. Results before and during specific treatment. — *Ann. Int. Méd.*, 1957, 47, 293.

GALLUS (P.) et DUSTIN (P.) (Bruxelles). — Etude anatomo-chimique d'un cas de sprue idiopathique. Signification des lésions intestinales et ganglions mésentériques. — *Acta Gast. Ent. Belg.*, 1960, 23, 2.

GARDNER (F.H.). — Observations on the cytology of gastric epithelium in tropical sprue. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1956, 47, 529.

GARDNER (F.H.) et ROMERO (E.). — A preliminary study of small bowel muco proteins in tropical sprue. — *Am. J. M. Sc.*, janv. 1956, 231, 82.

GAUTHIER (A.). — L'allergie digestive. — Thèse Marseille, 1960.

GIRDWOOD (R.H.). — Absorption d'acides aminés et de vitamines par les bactéries provenant d'anses de l'intestin grêle qui étaient le siège d'une stase. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

GIRDWOOD (R.H.). — Folic acid excretion test in investigations of intestinal malabsorption. — *Lancet*, 1953, 2, 53.

GLASS (G.B.J.). — Intestinal absorption and hepatic uptake of vitamin B_{12} in diseases of the gastro-intestinal tract. — *Gastroenterology*, 1956, 30, 37.

GOIFFON (R.) et NEPVEUX (F.). — Recherches sur le diagnostic coprologique des stéatorrhées. — *Archives*, 1950, 39, 12, 1276.

GOLDEN (R.). — Small intestine in vitamin B deficiency. — *J.A.M.A.*, 1941, 117, 913.

GOLDEN (R.). — Radiologic examination of the small intestine. — 1 vol., 560 p., 175 fig., Charles C. Thomas, Springfield 1959.

GORDON (R.S.), BARTHER (J.R.) et WALMANT (F.C.). — Idiopathic hypoalbuminemia (clinical staff conference at the National Institute of health). — *Ann. Int. Med.*, 1959, 51, 553.

GORDON (R.S.). — Exsudative enteropathy : abnormal permeability of the gastro-enterology tract demonstable with labelled P.V.P. — *The Lancet*, 1959, 14, 11.
GRAU. — Affections digestives et insuffisance surrénale fonctionnelle. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1960, 149, 4, 448.
GREEN (P.A.), WOLLAEGER (E.E.). — The clinical behaviour of sprue in the U.S.A. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 3.
GREEN (P.A.), WOLLAEGER (M.D.), SCCUDAMORE (H.H.) et POWER (M.H.). — Non tropical sprue : functionnal efficiency of small intestine after prolonged use of gluten frea diet. — *J.A.M.A.*, 1959, 171, 16, 2157.
GREINER (M.-L.). — Le pronostic éloigné de la maladie cœliaque. — Thèse Strasbourg 1939.
HAM (A.W.), LITTNER (N.), DRAKE (T.), ROBERTSON (E.), TISDAL (F.). — Physiological hypertrophy of the parathyroids. Its cases and its relations to rickets. — *Am. J. Physiol.*, 1940, 16, 277.
HARTMAN (R.S.), BUTTERWORTH (C.E.), RICHARD (E.), HARTMAN (W.H.), CROSBY et AKIRA SHIRAI. — An electron microscopic investigation of the jejunal epithelium in sprue. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 4.
HEGGENESS (F.W.). — Effect of antibiotics on the gastro-intestinal absorption of Ca and magnesium in the rat. — *J. Nut.*, 1959, 68, 537.
HERBERT. — The megaloblastic anemias. — Grume and Stratton, New York, 1959.
HIGGINS (J.A.), CODE (C.F.), ORVIS (A.L.). — The influence of motility on the rate of absorption of sodium and water from the small intestine of healthy persons. — *Gastroenterology*, 1956, 31, 6.
HOLMAN (H.), NITCKEL (W.F.) et SKEISENGER (M.S.). — Hypoproteinemia antedating intestinal lesions and possibly due to excessive serum protein loss into the intestine. — *Am. J. Med.*, 1959, 27, 963.
HOTZ (H.W.) et ROHR (K.). — Die heinheimische sprue (auf grund von 22 eigenen fätten). — *Ergebn. D. Imm. Med. U Kinderch*, 1938, 54, 174.
INGELFINGER (F.G.) et MOSS (R.E.). — Motility of the small intestine in sprue. — *J. Clin. Invest.*, 1943, 22, 345.
ISRAELS (M.C.) et SHARP (J.). — Idiopathic steatorrhea with megaloblastic anemia. — *Lancet*, 1950, 258, 6, 608-752.
JACKSON (W.P.V.). — Steatorrhea and hypoparathyroidism. — *Lancet*, 1957, 1, 1086.
JIMENEZ DIAS (C.), MARINA-FIOL (C.) et ROMEO ORBEGOZO (S.-M.). — L'absorption, la sécrétion et le déséquilibre de la flore intestinale dans l'étio-pathogénie des stéatorrhées primitives. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1958, pp. 1294-1303.
JIMENEZ DIAS (C.), MARINA FIOL (C.) et ROMEO ORBEGOZO (S.-M.). — Consideracionas sobre las esteatorrheas. — *Rev. Esp. Enfer. App. Dig.*, 1952, 84, 11.
JOSKE et BENSON. — Groupe A, B, O et sprue. — *Gastroentérologie*, 1958, 34, 3.
JOSKE (R.A.). — Primary carcinoma of the jejunum with atrophic jejunitis and intestinal mal absorption. — *Gastroenterology*, 1960, 39, 2.
JUERGENS (J.L.) SCHOLTZ (D.A.) et WOLLAEGER (E.). — Severe osteo malacia associated with occult steatorrhea due to non tropical sprue. Report of 5 cases. — *Ama. Arch. Int. Med.*, 1956, 98, 774.
KANTOR (J.L.). — The roentgen diagnosis of idiopathic steatorrhea and allied conditions. The value of the « moulage sign ». — *Arch. Int. Med.*, 1940, 65, 988.
KANTOR (J.L.). — Further experiences with roentgen diagnosis of idiopathic steatorrhea report of cases, including post mortem observation in ove case. — *Arch. Int. Med.*, 1940, 65, 988-1002.
KESTENS (P.J.), HAXHE (J.J.) et WIBIN (E.). — Test de résorption de la trioléine et de l'acide oléique marqués à l'I 131. — *Revue Int. d'Hépatol.*, 1958, VIII, 8, 549.
KIM (K.S.), BOLLMAN (J.L.), GRINDLAY (J.H.). — Metabolism of endogenous lipid of the intestine. — *Am. J. Physiol.*, 1956, 184, 445
KLOTZ (H.P.), BOUVRY (M.). — Les insuffisances parathyroïdiennes graves et prolongées après surmenage fonctionnel des parathyroïdes. — *Sem. Hôp. Paris*, 1956, 32, 3371.

KOGAN (E.), SCHAPIRA (A.), JANOWITZ et ADLESBERB (D.). — Management of patients with massive resection of the small intestine with special referance to the use of steroid hormones. — *Am. J. of Dig. Dis.*, 1958, 3, 11, 844.

KORELITZ (B.I.) et FRANK (E.D.). — Studies in vitro of intestinal carbohydrate and protein absorption. A progress review. — *Gastroenterology*, 1959, 36, 1, 94.

KORN (E.D.). — Clearing factor, a heparin activated lipo-protein lipase. 1) Isolation characterisation of the enzyme from normal rat heart, p. 1 ; 2) Substate specificity and activation of conconutoil, p. 15. — *Biological Chem.*, 1955, vol. 215.

KRENAEN (A.J.), LIMMER (J.H.) et NELSON (C.H. — An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. — *Ann. Surg.*, 1954, 140, 439.

KRONDL, VAVRINKOVA (H.), VOKAC (V.). — The effect of certain antibiotics on metabolism and emulgation of fats. — 51e *Conf.* Int. sur les problèmes biochimiques des lipides. Faculté des Sciences, Marseille, juillet 1960.

LAFON (J.-I.). — A propos de la sprue nostras. — Thèse Paris, 1940.

LAMY (M.), LAMOTTE (M.) et LAMOTTE-BARILLON (S.). — Glandes endocrines et dénutrition. — *Ann. d'Endocrin.*, 1947, 8, 437.

LORAN (Ph. D.), ALTHAUSEN (T.L.), IRVINE (E.). — Effects of minimal resections of the small intestine on absorption of vitamin A in the rat. — *Gastroenterology*, 1956, 31, 6, 717.

LARRECHEA (I.), SCHAPIRA (A.) et RAMOS MEJIA (M.M.). — A proposito de 10 casos de sindrome de malabsorcion idiopatico : Esprue no tropical. — *Prensa Med. Arg.*, 1959, 46, 1170.

LELONG (M.), COLIN (J.), NEZELOF (C.) et POLONOWSKI (C.). — Iodurie provoquée par ingestion d'huiles et de savons iodés chez les nourrissons et les enfants. — *Ann. Biol. Clin.*, 1952, 10, 278.

LICHTWITZ (A.), PARLIER (R.), CLEMENT (D.) et DELAVILLE (M.). — Mécanisme de l'action des stéroïdes hormonaux sur le métabolisme calcique dans l'ostéoporose. — *Sem. Hôp. Paris*, 1955, 13, 718.

LINDSAY (M.K.M.), NORDIN (B.E.C.) et NORMAN (A.P.). — Late prognosis in cœliac disease. — *Brit. Med. J.*, 1956, 1, 14.

LUBRAN (M.) et McALLEN (P.M.). — Potassium deficiency in idiopathic steatorrhea. — *Lancet*, 1951, 1, 321.

McMAHON (F.G.), COOKSON (D.U.), KABLER (J.D.) et INHORN (St.L.). — Idiopathic hypoparathyroïdism and idiopathic adrenal cortical insufficiency occuring with fibrosis of the pancreas. — *Annal of Int. Med.*, 1950, 51, 2, 371.

MAEVSKAYA (N.-V.). — L'activité sécrétoire des glandes du petit intestin dans son inflammation expérimentale. — *Trudy Stalinabalsk Med. Inst.*, 1956, 21, 173.

MAGEE (D.F.) et WHITE (T.J.). — Effect of alternation in dietary protein levels on pancreatic enzym in rats. — *Am. J. Physiol.*, 1958, 193 (1), 21, 24.

MAINGUET (P.) et CATTAN (R.). — Exploration bactériologique des diarrhées chroniques par le tubage jéjunal protégé. — *Arch. des Mal. App. Dig.*, 1960, 49, 3, 189.

MARINA-FIOL (C.), JIMENEZ-DIAZ (C.), ROMEO (J.M.). — Etudes expérimentales sur la stéatorrhée d'origine pancréatique. — *Pathol. Biol.*, 1956, 32, IV.

MAWVELL (R.W.), CHIEFFI (M.), KIRK (J.E.). — Roentgenological studies of the gastrointestinal tract in patients with hypo-vitamineia B_{12}. — *Gastroenterology*, 1952, 20, 309.

MISK (R.), SCOBIE (B.A.) et SUMMER SKILL (W.H.J.). — Excretion of fluid in balabsorption status. — *Lancet*, 1958, 7043, 390.

NEWSHOLME (G.A.) et FRENCH (J.M.). — Absorption of 24 NaCl from small intestine in sprue syndrom. — *Clin. Sc.*, 1954, 13, 607.

NICOLAS-GOUX (Josette). — Contribution à l'étude des stéatorrhées. — Thèse Marseille, 1960.

OBIGLIO (H.) et CASSINA (I.-J.). — Nouvelle capsule pour biopsie de l'intestin grêle. — *P. M.*, 1960, 68, 42, 1566.

OLIVER PASCUAL (E.). — Une nueva forma clinica de jejunitis de origen viral; observationes sobre treinte casos. — *Rev. Espana. Enfer. Digest.*, 1952, 11, 879, 918.

OLIVER PASCUAL (E.). — Sprue non tropicale et syndrome diencéphalohypophysaire. — *Arch. Mal. App. Dig.*, 1958.

OLMER (J.) et SARLES (H.). — Anémies graves hépatorésistantes et levulocurales. — *Presse Méd.*, 1946, p. 461.

OLMER (J.), MONGIN (M.) et CAMATTE (R.). — Les critères de diagnostic des anémies mégaloblastiques. — *Marseille Méd.*, 1960, 97e année, 10, 821.

PALAY (S.L.) et KARLIN (L.J.). — An electron microscopic study of the intestinal with : 1) The fasting animal ; 2) The pathway of fat absorption. — *J. Biol. Phys. and Bioch. Cytol.*, 1959, 5, 3, 373.

PANEL. — The treatment of sprue. — *Blood*, 1956, 11, 570.

PAULLEY (J.N.). — Observations on the oetiology of idiopathic steatorrhea jejunal and lymphnods biopsie. — *Brit. Med. J.*, 1954, 2, 1318.

PAULLEY (J.). — Nature de la lésion de la muqueuse dans la stéatorrhée idiopathique. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

PERETTI (G.). — *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1934, 10, 79-80.

PERLOFF (W.H.), LASCHE (E.M.), NADINE (J.H.), SCHEEBERG (N.G.) et VIEILLARD (C.B.). — The starvation state and functional hypopituitarism — *J.A.M.A.*, 1954, 155, 15, 1306.

PICARD (R.). — Un cas de sprue avec syndrome neuro-anémique. — *Bull. et Mém. de la Soc. Hôp. Paris*, 6 février 1933.

PIETZ. — Bilan nutritionnel après résection étendue de l'intestin. — *Gastro-entérologie*, 1956, 31, E.

POLAK (M.) et FERNANDEZ PONTES (J.). — Ocurrencia de esteatorreia em afecçoes do aparelho digestivo. — *Gaz. Med. Portuguesa*, 955, VII, 4, 408.

POLAK (M.), PONTES (J.F.). — Zur diagnostik der steatorrhea. — *Gastroenterologia*, 1955, 83, 224.

PORCHER (P.), BUFFARD (P.), SAUVEGRAIN (J.). — Radiologie clinique de l'intestin grêle de l'adulte et de l'enfant. — Masson, Paris 1954.

POURSINES (Y.) et DUBARRY (J.). — Etude anatomique et histologique d'un cas de sprue. — *Marseille Méd.*, 1942, 79, 15, 705.

POURSINES (Y.) et DUBARRY (J.). — A propos d'une autopsie de sprue réalisée dans des conditions exceptionnellement favorables. — *Acta gastro-enterologica Belgica*, 1950, fasc. 7-8, 924-927.

RECORDIER (A.-M.), MONGES (H.), BERNARD (A.), JOUVE (G.), LEGRE (M.). — Les maigreurs digestives. — *Path. Biol.*, 1959, 7, 587.

REITHEBY (W.S.), THOMAS et WILLIAMS (E.S.). — Investigations on the use of I 131. Labelled triolein for the studies of fat malabsorption syndromes in human subjects. — 51e Conférence Internationale sur les problèmes biochimiques des lipides. Faculté des Sciences, Marseille, juillet 1960.

REITMEIER (R.J.), HIGGINS (J.A.), LEE (P.R.) et SCHOLER (J.F.). — The absorption of water, sodium from the small bowel patients with non tropical sprue. — *J. Clin. Invest.*, 1956, 35, 730.

RICHARTZ (H.). — Zur kenntris ind differenzier ung der chronis chen diarrhoën. — Verhandlung d kongresse f immere mediair, 1905, 260.

ROBERTS (H.J.). — Gastrointestinal wheat allergy two recent experiences. — *J. Allergy*, 1956, 27, 523.

ROBINEAUX (R.). — L'anémie de la sprue. — *Le sang*, 1952, 23e année, 9, 730.

ROSECAN (M.), TROBANGH (F.E.), DANFORTH (W.H.). — Agamma globulinemia in the adult. — *Am. J. Med.*, 1955, 19, 303.

ROUX (J. Ch.) et GOIFFON (R.). — La digestion des graisses et des savons. — *Archives*, 1941, 30, 3, 138.

ROUX (H.). — Notions de radiobiologie. — Masson et Cie, édit , 1960, 1 volume.

ROYER (M.), CROXATTO (O.), BIEMPICA (L.) et BALCAZAR-MORRISON (A.J.). — Biopsia duodenal por aspiration bajo control radioscopie. — *Prensa Med. Argent.*, 1955, 42, 25, 5.

RUBIN (C.E.), BRANDBORG (L.L.), PHILIP (P.C.) et TAYLOR (H.C.). — I. The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in cœliac disease and idiopathicsprue. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 28.

RUBIN (C.E.), BRANDBORG (L.L.), PHELPS (P.C.), TAYLOR (H.C.), MURRAY (Ch. V.), STEMBER (R.), HOURY (Ch.), VOLWILLER (W.). — Studies of cœliac disease. - II. The apparent irreversibility of the proximal intestinal pathologie in cœliac disease. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 4, 517.

RUBIN (C.E.). — Cœliac disease and idiopathic sprue. Some reflections an reversibility, gluten and the intestine. — *Comments of gastroenterology*, 1960, 39, 2, 260.

RUFFIN (J.M.), KEEVER (I.C.), CHEARS (C.), SHINGLETON (W.W.), BAYLIN (G.J.), ISLEY (J.K.), SANDERS (M.S.). — Further observations of the use of I 131 labelled lipids in the studies of diseases of the gastrointestinal tract. — *Gastroenterology*, 1958, 34, 3, 484.

SALVERSEN (H.A.) et BOE (J.). — Osteomalacia in sprue. — *Act. Med. Scand.*, 1953, 146, 290.

SANTINI (R.), PEREZ-SANTIAGO (E.), MARTINEZ de JESUS (J.) et BUTTERWORTH (C.E.). — Evidence of increased intestinal absorption of molecular sucrose in sprue. — *Am. J. of Digest. Dis.*, 1957, 2, 11, 663.

SARLES (H.), PLANCHE (N.), NICOLAS-ROUX (J.) et GREUSARD (C.). — Contribution à l'étude des stéatorrhées. - I. Critique des méthodes. — A paraître dans *Nutritio et Dièta*. ....

SARLES (H.), PLANCHE (N.), NICOLAS-GOUX (J.), MARCOULIDES (G.) et CREUSARD (C.). — Contribution à l'étude des stéatorrhées. - II. Etude des corrélations entre l'excrétion fécale des graisses et l'activité lipasi ue du sang pancréatique. — A paraître dans *Nutritio et Dieta*.

SCHILLING (R.F.). — The absorption and utilisation of vitamin B_{12}. — *Am. J. Clin. Nutrition*, 1955, 3, 45.

SCHINER (M.) et DONIACH (I.). — Histopathologic studies in steatorrhea. — *Gastroenterology*, 1960, 38, 3.

SCHINER (M.). — Duodenal and jejunal biopsica. - I. A discussion of the method, its difficulties and applications. — *Gastroenterology*, 1957, 33, 65.

SCHINER (M.). — Histopathology in cœliac disease. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

SCHNEIDER (R.), HILARY BISHOP, SHAW (B.) et FRAZER (A.C.). — Recent studies on the effects of wheat gluten and gluten fractions. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

SCHWARTZ (M.) et JARNUM (S.). Gastrointestinal protein loss in idiopathic (hypercatabolic) hyproteinimia. — *The Lancet*, 1959, 1, 7068.

SCHWARTZ (M.K.), BODANSCKY (O.) et RANDALL (H.T.). — Metabolism in surgical patient. - IV. Effect of drugs and dietary procedures on fat and nitrogen metabolism in totally gastrectomised patient. — *Surgery*, 1956, 40, 671.

SCHWARTZ (M.K.), SLEISENGER (M.H.), PERT (J.H.), ROBERTS (K.E.), RONDALL (H.T.) et ALMY (T.P). — The effect of a gluten free diet on fat, nitrogen and mineral metabolism in patients with sprue. — *Gastroenterology*, 1957, 32, 2, 232.

SCOTT (H.-H.). — I. Parathyroïdisme et sprue non tropicale. — *The Lancet*, 1923, II, 876.

SENGER (W.). — Neurologic manifestations in the malabsorption syndrom. — *J. Mt. Sinaï Hosp.*, 1957, 24, 331.

SLEISENGER (M.H.), KOWLESSAR (O.-D.) et BENSON (G.). — Observations relatives à l'application d'un régime exempt de gluten chez 29 malades atteints de sprue non tropicale. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

TANHAUSER (S.J.), STANLEY. — Serum fat curves following oral administration of I 131 labelled neutral fat to normal subjects and those with idiopathic hyperlipemia. — *Tr. A. Am. Physicians*, 1949, 62, 245.

TAYLOR (A.B.), WOLLAEGER (E.E.), COMFORT (M.W. et POWER (M.H.). — The effect of cortisone on non tropical sprue (idiopathic steatorrhea). — *Gastroenterology*, 1952, 20, 2, 203.

TAYLOR (W.H.). — Water absorption idiopathic steatorrhea. — *Clin. Sc.*, 1955, 14, 725.

THAYSEN (Th. I.). — La stéatorrhée idiopathique. La sprue tropicale et non tropicale et l'infantilisme intestinal. — *Arch. Mal App. Digest.*, 1934, XXIV, 2.

THOMPSON (M.W.). — Heredity, maternalage, and birthorder in etiology of coeliac disease. — *Ann. J. Human. Genet.*, 1951, 3, 159.

TREMOLIERES (F.) et CHERAMY (P.). — Le lipiodol et le diagnostic des insuffisances pancréatiques. — *Concours Méd.*, 1932, 59, 3241.

TROWELL (H.C.) et THOMSON (M.D.). — Pancreatic enzym activity in duodenal contents of children with a type of kwashiorkor. — *Lancet*, 1952, 1, 1031.

TURNER (D.A.). — The absorption, transport and deposition of fat. — *Am. J. Dig. Dis.*, 1958, 3, 5. Part. I, p. 594. Part. II, p. 682

TURPIN, GRULLAUMIN, LAFON — Contribution à l'étude de la sprue nostras. — *Presse Méd.*, 1941, 49, 594.

ULSTROM (R.A.), SMITH (N.J.), KARNKO NAKAMURA et HEIMLICH (E.). — Transient dysproteinemia in infants. - II. Studies of protein metabolism using amino acid isotopes. — *A.M.A.J. of Dis. of Child.*, 1957, 93, 536.

VACHON et DISSARD (P.). — Exploration de l'absorption intestinale par l'épreuve d'hypervitaminémie A provoquée. — *Sem. Hôp. Paris*, 1959, 35e année, 51, 2975.

VAGUES (J.), CODACCIONI (J.-L.), MILLER (G.), ROUX (H.) et GUISEPPI (F.). — Les hypopituitarismes antérieurs partiels. — Rapport au VIIIe Congrès de la Société Italienne d'Endoc., Naples, décembre 1959.

VAN ROON (J.-H.) et HAEX (J. Ch.). — New developments in the analysis of the gluten-effect on patients suffering from idiopathic steatorrhea. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

VAN ROON (J.H.) et HAEX (J. Ch.). — Methods and results of the clinical and biochemical research regarding the etiology of idiopathic steatorrhea. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, avril 1960.

VEAL (N.) et VETTER (H.). — Radio isotope techniques in clinical research and syndrom. — 1 vol.

VESIN (P.), TROUPEL (S.), ACAR (J.), RENAULT (H.), DESBUQUOIS (G.) et CATTAN (R.). — Entéropathie avec perte de protéines et stéatorrhée. Etude par la P.V.P. I 131 et la Trioléine I 131. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1960, 7 et 8, 261

VESIN (P.), RENAULT (H.) et CATTAN (R.). — L'hypoprotéinémie idiopathique, étude de son mécanisme par le test au polyvinyl pyrolidone I 131. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, 9, 10 et 11, 319.

VON VARRO (V.), SZARVAS (F.), CSERHATI (I.) et BALAZS (V.). — Uber die beziehungen zwischen der magensaü reansscheidung und der bakterien flora in oberen teil des verdanungstraktes. — *Gastroenterologia*, 1960, 94, 5, 315.

WANG (C.I.) et BOSSAK (E.T.). — Hemorrahie manifestations in idiopathic sprue ; a report of 25 cases and review of the literature. — *J. Mt. Sinaï Hosp.*, 1957, 24, 317.

WARTER (J.) et METAIS (P.). — Exploration fonctionnelle du pancréas exocrine. — *Path. Biol.*, 1956, 32, IV.

WEBB by JAAN (P.W.), JAMES (A.), TANOT (T.D.), KELLOCK. — The effect of changes in dietary fat on the fatty acid composition of faecal lipids from subjects with normal and abnormal fat absorption. — Centre National de la Recherche Scientifique, Marseille, 18-20 juil. 1960.

WEIJERS (H.A.), VAN DE KAMER (J.H.) et DICKE (W.K.). — Malabsorption of disaccharides. — Communication au Congrès International de Gastro-entérologie, Leyden, 1960.

WEIJERS (H.A.) et VAN DE KAMER (J.H.). — Some biochemical investigations into the cause of wheat sensitivity in coeliac disease. — *Gastroenterology*, 1960, 83, 4.

WELLENS (P.) et PERSYN (M.). — Radiologie de l'intestin grêle dans les diarrhées graisseuses idiopathiques. — *Acta Gastr. Belg.*, 1950, 507-524. 13, suppl. 1.

WELLER (E.J.). — Clinica de los trastornos de absorcion del intestino delgado. — *Prensa Med. Argent.*, 1956, 42, 231.

WENGER (J.), KIRSNER (J.B.) et PALMER (W.L.). — Blood carotene in steatorrhea and the malabsorptive syndromes. — *Am. J. Med.*, 1957, 22, 373.

WOLTMANN (HW.) et HECK (F.J.). — Funnicular degeneration of the spinal cord without pernicious anemia. — *Arch. Int. Med.*, 1937, 60, 272.

YONG (W.F.), LEVIN (B.), FOWLER (J.F.) et MILES (J.M.). — Gastrointestinal protein loss in severe malabsorption complicated by idiopathic (hypercatabolic) hypoproteinemia. — *Lancet*, 1959, 2, 85.

ZIMERMAN (H.H.) et HALL (W.H.). — Steatorrhea and probable tuberculosis with acquired hypo gamma globulinemia. — *Am. Rev. Tuberculosis and Pulmony Dis.*, 1956, 74, 783.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.